UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

N° 89

Année 1975

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

Charles WOLER
né le 27 Mars 1949 à Paris 19°

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE ACROMEGALIE TRAITEE PAR EXERESE SELECTIVE DE L'ADENOME

ETUDE DES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ACROMEGALIE

PRESIDENT: M. M. LAMOTTE, Professeur

Copy-Service Universitaire — 8, rue Mabillon — Paris-6e — Tél. : 325-87-09.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0031

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

Année 1975 ———— N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

Charles WOLER
né le 27 Mars 1949 à Paris 19°

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE ACROMEGALIE TRAITEE PAR EXERESE SELECTIVE DE L'ADENOME

ETUDE DES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ACROMEGALIE

PRESIDENT: M. M. LAMOTTE, Professeur

Copy-Service Universitaire — 8, rue Mabillon — Paris-6e — Tél. : 325-87-09.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD - JJ . BERNIER

Professeurs Honoraires : M.AUBRY - C. LAUNEY - R.WORMS - A. DJOURNO

Doyen : Professeur E. FOURNIER

Professeurs

Médecine Interne

Daniel Kuntz Professeur Agrégé
Jacques Rouffy Professeur Agrégé

Thérapeutique

Michel LAMOTTE Prof. titulaire
Jean-Marc SEGRESTAA Prof. Agrégé
Charles CAULIN Prof. Agrégé
Chantal BISMUTH Prof. Agrégé

Radiologie

Maurice LAVAL-JEANTET Prof. Agrégé
Norbert VASILE Prof. Agrégé
René DJINDJIAN Prof. Agrégé

Cardiologie

Yves BOUVRAIN Prof. Titulaire
Jean-Jacques WELTI Prof. Titulaire
Robert SLAMA Prof. Agrégé
Gilbert MOTTE Prof. Agrégé

Endocrinologie

Jean CANIVET Prof. Titulaire
Gérard CATHELINEAU Prof. Agrégé

Rhumatologie

Stanislas DE SEZE Prof. Titulaire
Marcel KAHN Prof. Agrégé
Antoine DRYLL Prof. Agrégé
Antoine RYCKEWAERT Prof. Agrégé

Hépato-Gastro-entérologie

Jean-Jacques BERNIER Prof. Titulaire
Jean-Pierre FERRIER Prof. Agrégé
Jean-Claude RAMBAUD Prof. Agrégé

Pneumologie

Lucien ISRAEL Prof. sans Chaire

Dermatologie

Robert DEGOS Prof. Titulaire
Jean CIVATTE
Stéphane BELAICH Prof. Agrégé
Félix DUPERRAT Prof. Titulaire
Antoine PUISSANT Prof. Agrégé

Neurologie

Bernard PEPIN Prof. sans Chaire

Psychiatrie Adulte

Antoine GORCEIX Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

Michel DUGAS Prof. Agrégé

Pédiatrie

Henri LESTRADET Prof. sans Chaire
Bernard LABRUNE Prof. Agrégé
Jean-Marie DESBOIS Prof. Agrégé

Chirurgie Générale

Jean PERROTIN Prof. Titulaire
Pierre HAUTEFEUILLE Prof. Agrégé
Michel CELERIER Prof. Agrégé

Chirurgie Plastique

Claude DUFOURMENTEL Prof. Associé
Pierre BANZET Prof. Agrégé

CHIRURGIE Orthopédique

Jacques WITVOET Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

Raymond HOUDARD Prof. Titulaire
Jean COPHIGNON Prof. Agrégé
Alain REY Prof. Agrégé

Gynécologie

Paul MORIN Prof. Titulaire
Philippe ENGELMANN Prof. Agrégé

O.R.L.

Paul PIALOUX Prof. Titulaire
Georges FREYSS Prof. Agrégé

Histologie

Jacques LAVEDAN Prof.sans chaire
Michel MAILLET Prof. Agrégé
Claude BOUTON Délégué M.C.A.

Biophysique

Michel BURGEAT Prof.de Physique Médic.
Michel DUVELLEROY Prof. Agrégé
Yvon GRALL Prof. Agrégé

Biochimie

Roland BOURRILLON Prof. Titulaire
Pierre TIOLLAIS Prof. Agrégé
Yves GOUSSAULT Prof. Agrégé

Physiologie

Andrée TEILLAC Prof.sans chaire
Jean-Paul MARTINEAUD Prof.sans chaire
Hubert MAMO Prof.sans chaire

Pharmacologie

Paul LECHAT Prof. Titulaire

Bactériologie

Yvonne PEROL Prof. Agrégé

Parasitologie

Michel LARIVIERE Prof. Titulaire

Anatomie Pathologique

Jean ROUJEAU Prof. Titulaire
Nouredine CHELLOUL Prof. Agrégé
Annie GALIAN Prof. Agrégé

Anesthésiologie

Jean-François MONTAGNE Prof. Agrégé
Ernest ECHTER Prof. Agrégé

Médecine Légale

Etienne FOURNIER Prof. Titulaire

Médecine du Travail

Marie-Louise EFTHYMIOU Prof.Agrégé

Toxicologie

Michel GAULTIER Prof. Titulaire
Pierre GERVAIS Prof. Agrégé

Radio-Isotopie

Yves NAJEAN Prof.sans chaire

Immunologie

Maxime SELIGMANN Prof. Titulaire
Jean DAUSSET Prof; Titulaire
Jacques COLOMBANI Prof. Agrégé
Jacques HORS Prof. Agrégé

Hématologie

Michel BOIRON Prof. Titulaire
Jean BERNARD Prof. Titulaire
Claude JACQUILLAT Prof. Agrégé
Gérard SCHAISON Prof. Agrégé
Georges FLANDRIN Prof. Agrégé
Jacques CAEN Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

Pierre MERKLEN Prof. Titulaire
François COTTENOT Prof.sans chaire

Anatomie et Organogenèse

Jean-Pierre LASSAU Prof. Agrégé

Médecins Chirurgiens et Spécialistes des Hôpitaux

Médecine Interne

Dr. M. PESTEL

Radiologie

Dr. P. MAY
Dr. BENNET

Pédiatrie

Dr.P. GRENET
Dr.A. HERRAULT

Chirurgie Générale

Dr.C. COUINEAUD
Dr.J.P. CALVET
Dr. C. RICHARD

Chirurgie Thoracique

Dr. C. DUBOST

Urologie

Dr. J . MICHON

Chirurgie Infantile

Dr. J. BARCAT
Dr. BIENAYME

Ophtalmologie

Dr; R. CAMPINCHI

O.R.L.

Dr. J. LABAYLE

Directeurs d'enseignement Clinique

M. ACCARD
M. ALBERTINI
M. BARDIAUX
M. BERANGER
Mme. BECKMAN
M. BERTRAND
M. CALLEROT
Mme. CHAIGNEAU
M. CHALANSET
M. CHAOUAT
M. DELANOE
M. DELTEIL
M. DESFOSSES
M. DEUMIER
M. DURAND
M. ELBAZ
M. ELIACHAR
M. FERREZ
M. GANEN
Mme GIACOMINI
M. GOUDAL
M. GROSHOMME
M. GRUPPER
M. GURTLER
M. HUGUET
M. KALMANSON
M. LAMY
M. LEFEVRE
Mme. LEMPICKI
M. LESNE
M. LEBOURGES
M. LIBESKING
M. LOGEAY
M. MAWAS
M. MAZZA
M. MANTEL
M. MARTINETTI
M. MARTIN DUPRAY
M. MAY
M. MIKOL
M. NEHLIL
M. POUJOL
M. PARIENTE
M. PASQUIER
M. PETITHORY
M. PIRET
M. PLANE
M. RACINE
M. RENE
Mme. RENIE
M. ROUCHON
M. SIGAL
M. SCHWEICH
Mme. SORREL-DEJERINE
M. SUCHESTOW-SUCHET
M. TAYON
M. TINTHOIN
M. VANTELON
M.de VERBIZIER
M. VERGNON
M. VERMEULEN
Mme. VIGNAUD
M. VIGUIE
M. XIMENES
M. ZAMET
M. ZUCMANN

- A ma fille : avec toute mon affection.

- A ma femme : pour son aide de tous les instants et l'amour qu'elle m'a toujours porté.

- A mes parents : pour les conseils qu'ils m'ont prodigués et que je n'ai pas toujours écoutés. Qu'ils en soient ici remerciés.

- A mes soeurs pour l'aide qu'elles m'ont fournie dans ce travail.

- A mes beaux parents.

A mon Maître le Professeur LAMOTTE : qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail.

- A mes Maîtres :

- Monsieur le Docteur CALVET.
- Monsieur le Professeur Agrégé SEGRESTAA pour l'aide qu'il m'a fournie dans ce travail.
- Monsieur le Professeur BOUVRAIN.
- Monsieur le Professeur DUPERRAT.
- Monsieur le Professeur DEGOS.
- Monsieur le Professeur GRENET.

Qu'ils soient ici remerciés pour l'aide constante qu'ils m'ont apportée par leur enseignement renouvelé jour après jour.

I N T R O D U C T I O N

Il nous a été possible de suivre chez une femme de 58 ans, l'évolution d'une acromégalie, apparue depuis 4 ou 5 années.

L'éxerèse d'un adénome encapsulé sans hypophysectomie a assuré,une amélioration clinique et biologique.

Il existe dans la littérature antérieure, quelques cas qui se rapprochent du nôtre :

l'observation de Bachelot et coll consernant une acromégalie évolutive typique,clinique et biologique, chez un homme de 40 ans, et qui aprés éxerèse d'une tumeur hypophysaire par voie transphénoïdale récupéra des fonctions antéhypophysaires physiologiques et normales.

Il existe également l'observation de J.Hardy, avec éxerèse transphénoïdale, de l'adénome hypophysaire (1973).

Nous versons à ce dossier notre propre observation.

Nous avons à cette occasion analysé, les articles récents sur les méthodes de traitements, et leurs résultats.

Nous proposons une discussion sur la physiopathologie, à la lumière de ces résultats et nous suggérons un schéma d'indications thérapeutiques. Nous adopterons le plan de travail suivant :

I) Notre propre observation.

II) la discussion, avec :

_ A) les méthodes de traitement et leurs résultats.

---

1) Les traitements médicaux :

- les progestatifs
- les neuroleptiques
- la somatostatine

2) La radiothérapie

- la radiothérapie classique
- la cobaltothérapie
- les particules lourdes
- l'implantation intra-sellaire d'isotopes radioactifs.

3) La chirurgie

- la chirurgie classique transfrontale
- la microchirurgie actuelle

4) la cryohypophysectomie transphénoïdale stéréotaxique

5) la thermocoagulation

_B) discussion sur la physiopathologie

_C) les indications thérapeutiques

_D) conclusion

O B S E R V A T I O N

I) Histoire clinique

Madame S. sans antécédents est vue en I972 agée de 58 ans pour une acromégalie, paraissant avoir débuté avec la ménopause quatre ans auparavant.

Depuis deux ou trois ans, la malade a dû changer depointure de chaussure, a été obligée de faire agrandir son alliance il y a deux ans.

Depuis cinq ans déjà, elle prend des gants d'une taille supérieure.

Au premier examen le syndrome dysmorphique apparait complet.

_ Allongement de la partie inférieure de la face
_Traits épaissis
_ Arcades sourcillières saillantes
_ Nez épaté
_ Front aplati
_ Perte de l'articulé dentaire
_ Macroglossie
_ Extrémités élargies : mains en battoir, pieds élargis
_ Ptosis de la paupière droite
_ Peau épaisse, dure
_ Hyperpilosité surtout au niveau des cuisses

Il existe une dyspnée d'effort, nette surtout aprés la montée d'escaliers, deux à trois étages, ainsi qu'une douleur rétrostérnale en barre au repos et à l'effort.

Le pouls au repos est à 84 par minute.

La pression est à I4/8.

L'électrocardiogramme est normal.

Sur les clichés thoraciques, on constate une légère hypertrophie ventriculaire gauche et une accentuation de la trame vasculaire pulmonaire.

L'examen pulmonaire est normal.

La malade signale une tendance à la constipation.

Le foie mesure I4 cm sur la ligne mamelonnaire.

La rate n'est pas perçue.

Il existe des douleurs lombaires à la fatigue.

L'examen neurologique est normal, hors un ptosis de la paupière droite, avec abolition de la vision dans le champ temporal droit.

Il n'existe pas de cephalées.

II) Examens complémentaires

A. Examen ophtalmologique

- Acuité visuelle : oeil droit I/IO' myopie, amblyopie et strabisme divergent.
  oeil gauche IO/IO'
- Fond d'oeil droit : grandes plages d'atrophie choroïdienne dans la région interpapillo-maculaire.
- Fond d'oeil gauche : papille de coloration normale, ébauche de signe de croisement avec rares exsudats.
- Légère exophtalmie : oeil droit : I6 mm
  oeil gauche : I7 mm
- Le champ visuel est normal.

B. Radiographie du crâne

Elargissement des sinus frontaux et maxillaires, épaississement de la voûte cranienne.

Les tomographies frontales et sagittales de la selle turcique objectivent un effondrement du plancher de la selle, prédominant à gauche de la ligne médiane, avec disparition de la structure osseuse du fond sellaire.

La lame quadrilatère et la paroi antérieure de la selle sont respectées.

L'épiphyse est en place, mais calcifiée.

C. Encéphalographie gazeuse

Il n'existe pas de prolongement supra-sellaire de la tumeur.

D. Mesure du débit cardiaque

- Taille I,57 m
- Poids 64 kg
- Surface corporelle I,65 M^2

Cette mesure du débit cardiaque en pré-opératoire a donné les résultats suivants : I. Spontané : rythme systolique 88/min.

Capillaire pulmonaire (CP) en mm/hg: 2,5

Artère pulmonaire (AP): I9/I0 mm/hg

Ventricule droit (VD): I9,5/0-3 mm/hg

Oreillette droite (OD): 2 mm/hg

Pression aortique (PA_o): I25/90 mm/hg

Index cardiaque (IC): 5,82 l/min-m^2

Index systolique (IS): 66,I ml/m^2 systole

Résistance artérielle pulmonaire (RAP): I50 dynesX s X cm-5/m^2

Résistance pulmonaire totale (RPT): I85 " " "

Résistance artérielle systémique: I375 " " "

Résistance systémique totale (RST): I400 " " "

II. I0 min. après 5 mg de glucagon RS = 93/min.

CP	$\overline{0}$	IC 6,02	RAP I75
AP	I7/8 $\overline{I3}$	IS 64,7	RPT I75
VD	-		RAS I355
OD	$\overline{0}$		RST I355
PAo	I25/90 $\overline{I02}$		

L'index cardiaque est franchement augmenté, les chiffres atteignant le double du taux normal.

Le catheterisme pratiqué I2 jours après l'exérèse de l'adénome montra une normalisation des chiffres ; celle-ci étant en fait une fausse normalisation.

E. Masse sanguine

- Technique utilisée

La masse sanguine totale a été mesurée par la méthode de dilution isotopique, utilisant un traceur pour chacun des compartiments sanguins : sérum albumine humaine marquée à ^{I}I25 et hématies O Rh négatif tannées au Cr 5I (CNTS laboratoire des isotopes), la normale étant exprimée en fonction du poids et de l'âge du sujet.

- Résultats

Taille I,60 m

Poids 64 kg

Masse globulaire trouvée : I ℓ, 850 théorique I ℓ 450

Masse plasmatique trouvée 5 ℓ, 600 " " 2 ℓ 450

Masse sanguine totale trouvée 7 ℓ, 450 " 3 ℓ, 900

III) Examen s hormonaux

A. Dosage de la somathormone (hGH) plasmatique

- Méthode

Il s'agit d'un dosage par compétition dont le sélecteur est un

antisérum anti-GH humaine fabriqué dans le laboratoire du Professeur LAMOTTE chez le cobaye. Il est utilisé à la dilution finale de I/2.000.000^{e} et a une sensibilité de 0,I ng/ml. Le traceur est de l'hGH marquée à l'iode I25 par la méthode de MUNTER ET GREENWOOD à la chloramine T, avec une activité spécifique d'environ 200 mCi/pg (CNTS. Laboratoire des isotopes Professeur ALLOUCH).

Le standard est un standard MRC : Ist International référence préparation (66-2I7) ayant une activité de croissance de 2,0 IU par mg et une activité prolactine de 6,0 IU par mg.

La séparation est réalisée par la méthode de charcoal après incubation à +4º C de 4 jours.

- Epreuves dynamiques utilisées

§ Epreuve de stimulation par arginine

Chaque prélèvement sera couplé à une glycémie.

Le patient est à jeun depuis I2 heures et ne doit pas fumer pendant l'épreuve .

Les glycémies correspondantes sont dosées par la méthode de HOFFMANN au férricyanure de K, à l'auto-analyseur technicon .

Matériel :

Un catheter type braunule est mis en place de façon à éviter les ponctions veineuses ittératives.

Nécessaire injectable : arginine glucosée est utilisée

400 ml de glucosé + 25 mg de L (+) arginine chlorhydrate

5 tubes à glycémie

5 tubes à prélèvement pour hormone protéïque avec anticoagulant.

L'épreuve :

Une fois le troccard en place, faire deux prélèvements à I5 min. d'intervalle, dès le 2eme prélèvement achevé, brancher la perfusion qui doit passer en 30 min.

à T= 30 min. : 3eme prélèvement dès la perfusion débranchée.

à T = 60 min. après l'arrêt de la perfusion:4eme prélèv ement.

à T = 90 min. après l'arrêt de la perfusion:5eme prélèvement.

Ces prélèvements sont immédiatement mis au réfrigérateur puis portés tous ensemble dans la glace au laboratoire.

§ Epreuve de stimulation par L dopa.

- Le matériel est identique, mais il faut prévoir 8 tubes à glycémie et 8 tubes à dosage hormonal.

A chaque prélèvement pour dosage hormonal correspond un prélèvement pour glycémie.

Faire 2 prélèvements à I5 min. d'intervalle, après avoir noté leure exacte du premier prélèvement.

Faire absorber per os un comprimé de Larodopa à 500 mg, immédiatement après le 2e prélèvement.

Prélever ensuite à t = 30 min.
à t = 60 min.
à t = I20 min.
à t = I50 min.
à t = I80 min.

aprés la prise de Larodopa

§ Epreuve de stimulation par lysine-vasopressine

- Elle présente une contre-indication : l'ischémie myocardique
- Deux prélévements témoins sont faits à I0 min. d'intervalle.
- Aprés le 2éme prélèvement, injecter par voie sous cutanée I0 unités de lysine 8 vasopressine dans la région deltoïdienne, du bras opposé à celui où l'on fait les prélèvements puis prélever à 5, I0, 20, 30, 60, 90 et I20 min.

§ Epreuve de stimulation par la métopyrone

- Donner 750 mg de metopyrone par voie orale après avoir fait 2 prélèvements à I5 min. d'intervalle puis prélever à 30, 60, 90, I20

I50 min. après l'ingestion.

§ Epreuve de stimulation par le synacthène

- Injecter par voie intravieneuse 0,25 mg, soit une ampoule.
- Les prélèvements sont faits : juste avant l'injection
  puis à 30, 60, 90 min.

B. Etude de la fonction thyroïdienne

Il a été pratiqué en pré-opératoire, en post-opératoire immédiat et 2 ans et demie après l'intervention :

- un réflexogramme achilleen
- un dosage du cholestérol plasmatique
- [illegible]
- une exploration thyroïdienne in vitro

Méthodes :

- Thyroxinémie et indice de transfert de T3 - résine ; méthode par compétition utilisant comme sélecteur la protéïne porteuse, l'ensemble étant fourni sous forme d'une trousse de dosage (Malinckrott) distribuée par les laboratoires GUERBET : RES-O-MAT.T4/I I25
  et RES-O-MAT.T3/I I25
- TSH : dosage radio-immunologique avec un sélecteur anti hormone TSH, l'ensemble étant fourni sous forme d'une trousse de dosage (Malinckrott) distribué par les lab. GUERBET.

C. Etude de la fonction cortico surrénale (ACTH - cortisol)

Il a été pratiqué des dosages pré-opératoires, post-opératoires et 2 ans et demie après l'intervention : du cortisol plasmatique par dosage de radio compétition, utilisant comme sélecteur la protéïne porteuse, l'ensemble étant fourni sous forme d'une trousse de dosage (AMERSHAM).

- Un dosage des I7 hydroxy stéroïdes urinaires a également éte pratiqué mais en post-opératoire uniquement.

D. Etude de la fonction gonadique

Elle a été pratiquée 2 ans et demie après l'intervention, avec :

- dosage de FSH urinaire de 24 h
- ainsi que des prolans
- oestrogènes urinaires des 24 h.

RESULTATS

Epreuve de stimulation de hGH sous arginine (cf. fig. I)

" " " de hGH sous L dopa (cf. fig. II)

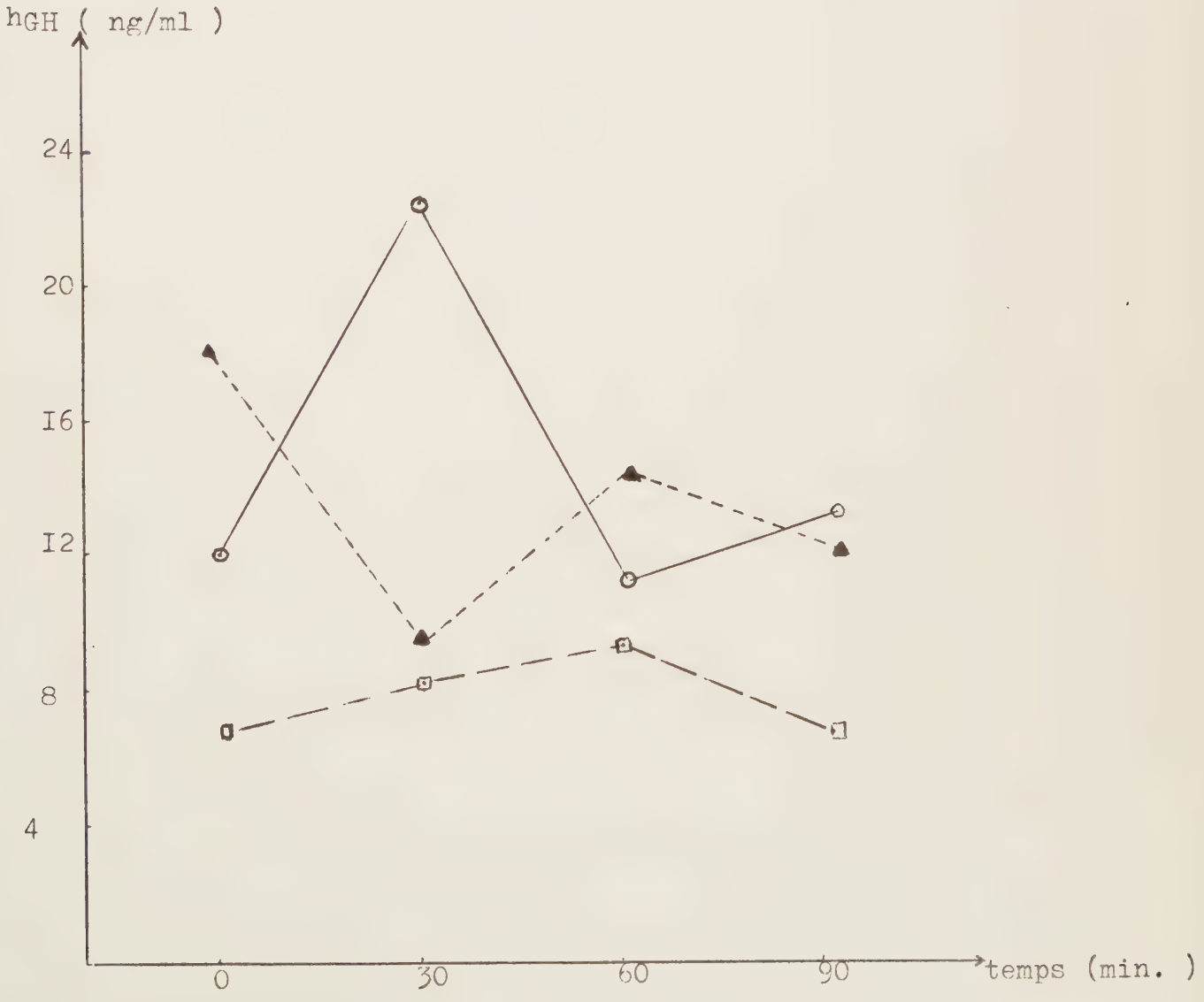
" " " " " sous métopyrone (cf. fig.III)

" " " " " sous synacthène (cf. fig. IV)

" " " " " sous lysine-vasopressine (cf. fig. V)

EPREUVE DE STIMULATION DE hGH sous ARGININE (fig. I)

emps(min.)	0	30	60	90	0	30	60	90
ré-op	I2	22	II	I3	I,30	I,40	I,60	I,50
ost-op nmédiat	7	8	9	6	I,30	I,65	I,40	I,20
ans ½ orés	I8	9	I4	I2	I,40	I,35	I,I0	I,I5
	hGH sous arginine (ng/ml)				glycémie correspondante (g/l)			



pré-opératoire : -o-o-o

post-opéra toire immédiat -□-□-□

2ème année -Δ--Δ---

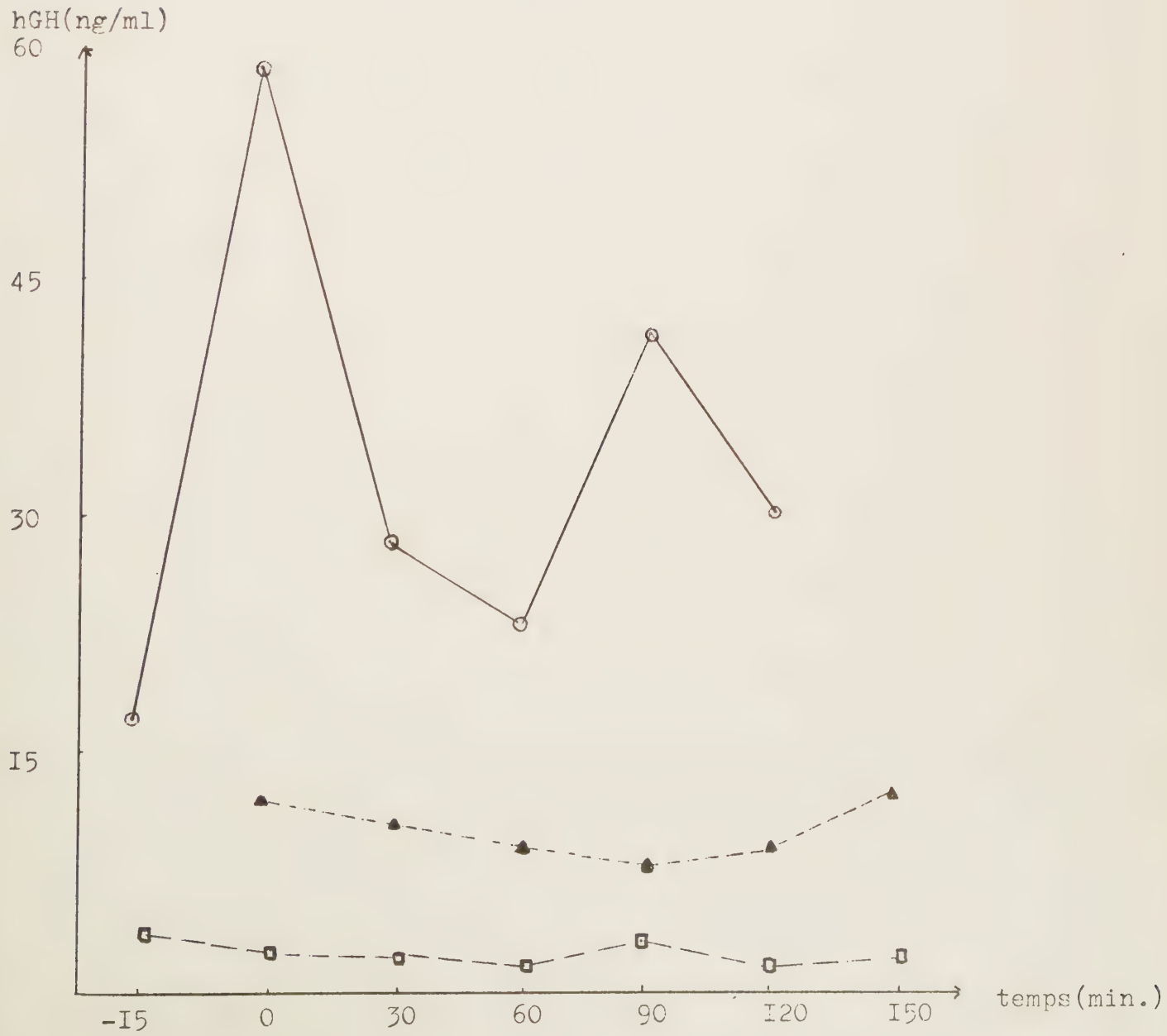
EPREUVE DE STIMULATION DE hGH sous L-DOPA (fig. II)

emps(min.)	-I5	0	30	60	90	I20	-I5	0	30	60	90	I20
ré-op	I7	58	28	23	4I	3I	I,55	I,60	I,70	I,65	I,50	I,40
ost-op	4	3	3	2	4	2	I,25	I,35	I,35	I,40	I,85	I,35
a ns ½ près		II	I0	9	7	9		I,30	I,40	I,30	I,30	I,30
	hGH sous L-dopa (ng/ml)						glycémies correspondantes(g/l)					

pré-opératoire: —○—○—

post-opératoire immédiat : —□—□—

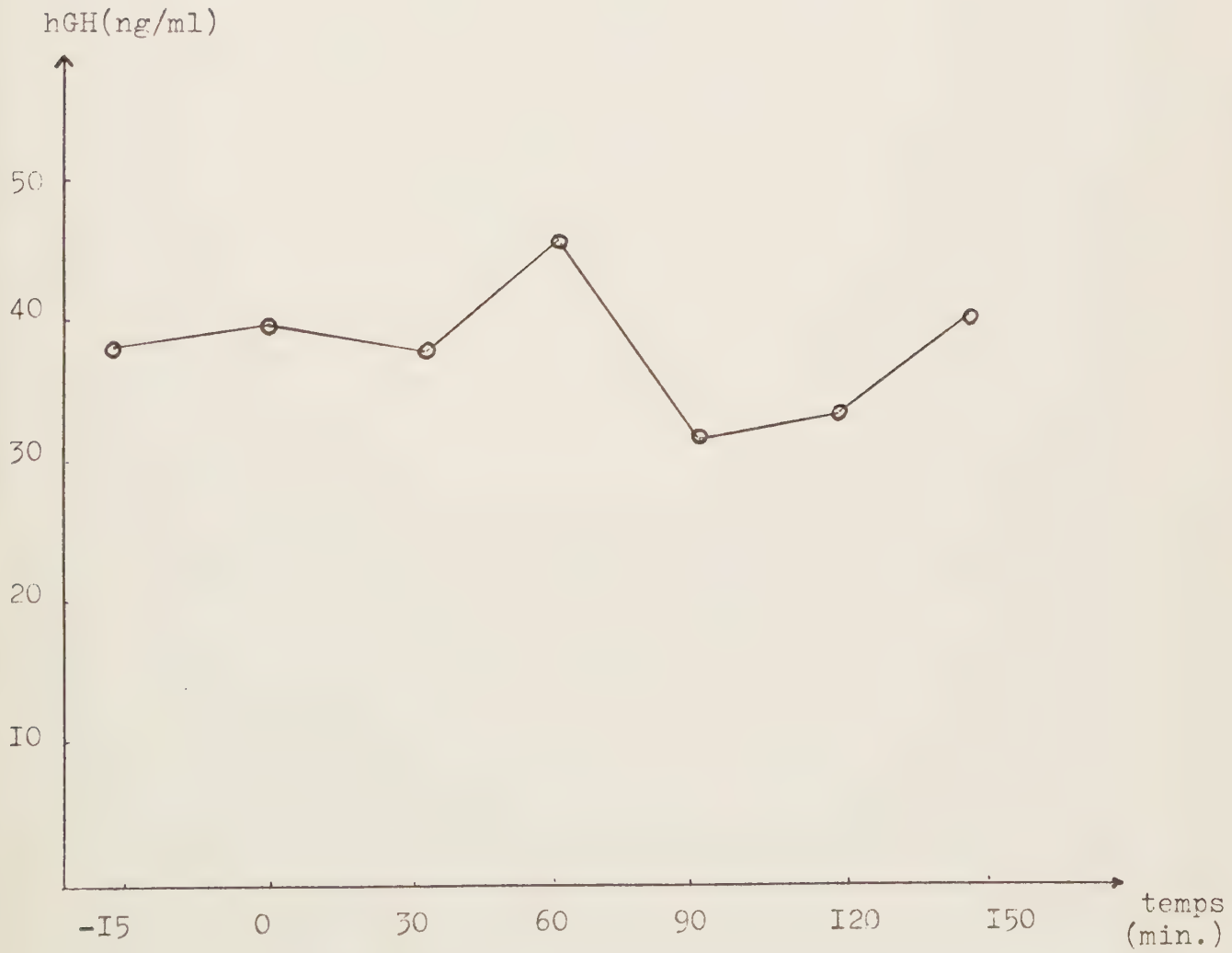
2 ème année : —Δ—Δ—Δ



EPREUVE DE STIMULATION DE hGH sous METOPYRONE (fig. III)

-Epreuve pratiq uée en pré-opéra toire seulement

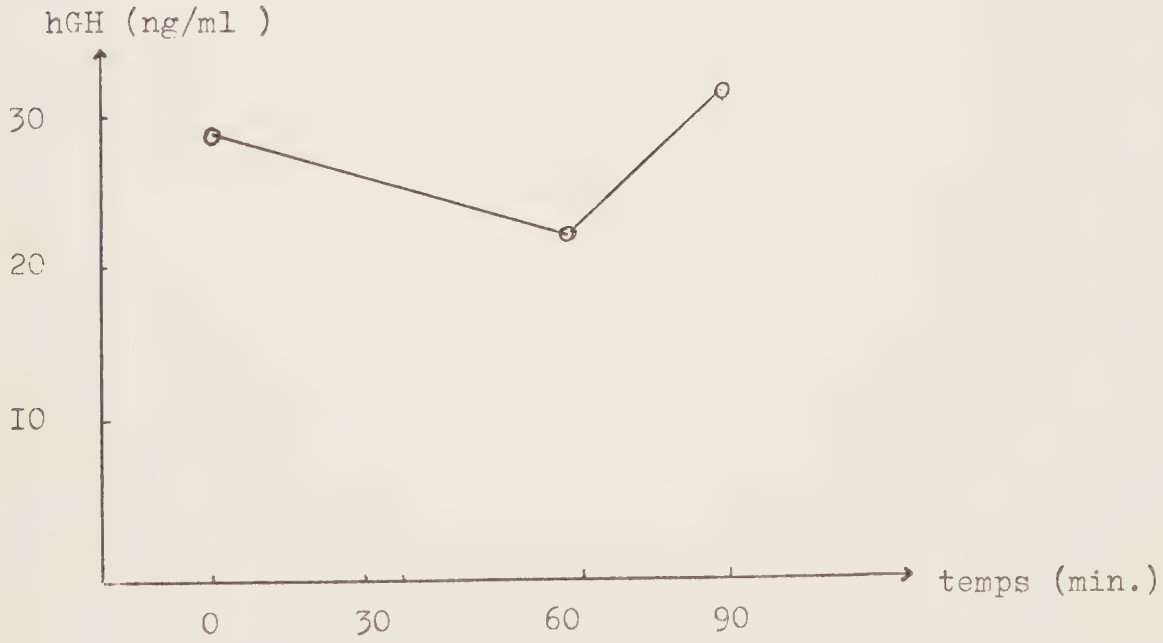
temps(min.)	-I5	0	30	60	90	I20	I50
hGH(ng/ml)	38	40	38	46	32	34	4I
glycémie(g/l) correspondante	I,60	I,45	I,55	I,45	I,40	I,30	I,30



EPREUVE DE STIMULATION de hGH sous SYNACTHENE (fig. IV)

-Epreuve pratiquée en pré-opératoire seulement.

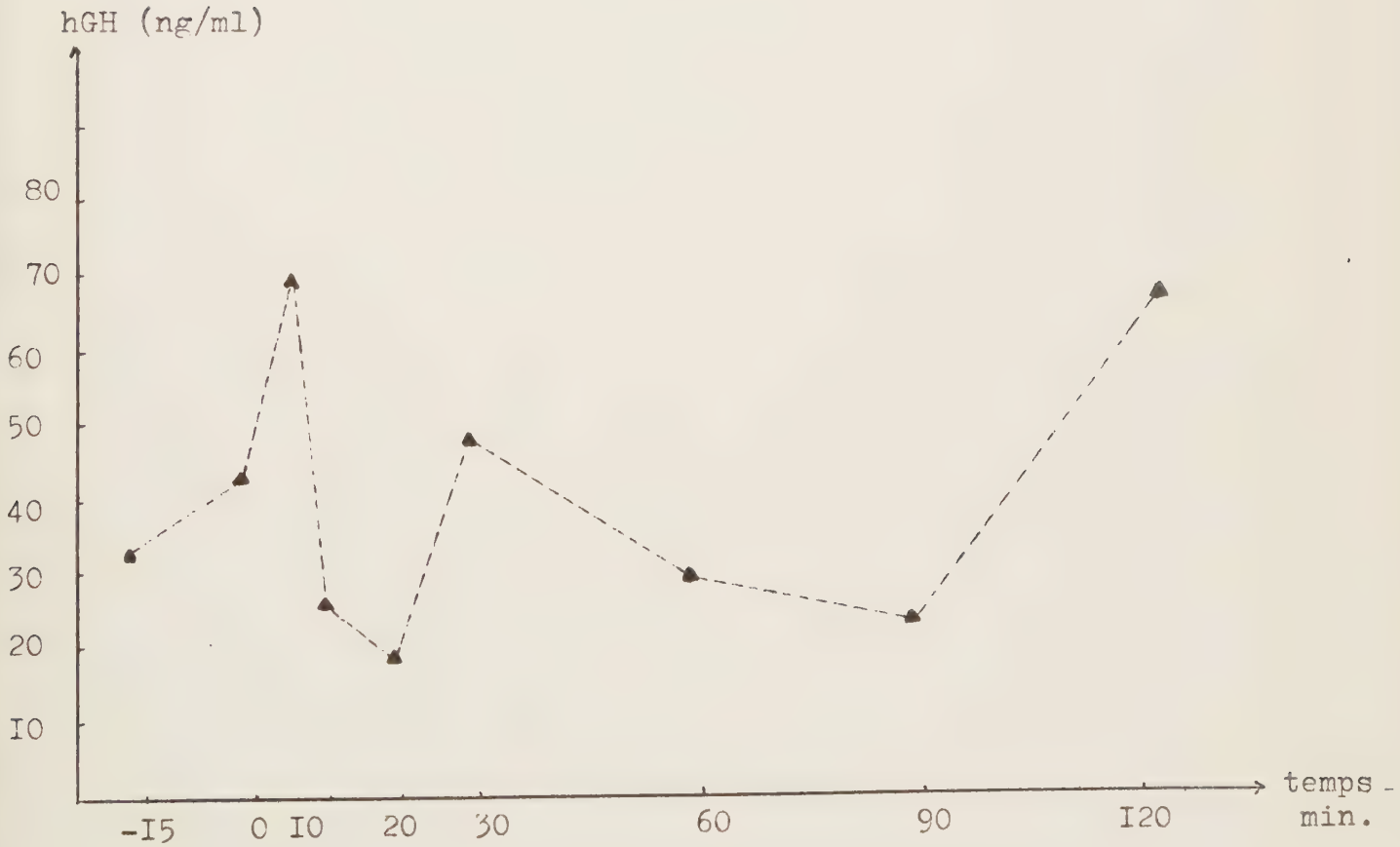
temps (min.)	0	30	60	90
hGH(ng/ml)	28	-	22	32
glycémie(g/l) correspondante	I,35	I,40	I,40	I,40



EPREUVE DE STIMULATION DE hGH sous LYSINE-VASOPRESSINE (fig. V)

- Epreuve pratiquée 2 ans ½ après l'intervention

temps(min.)	-I5	0	5	I0	20	30	60	90	I20
hGH(ng/ml)	33	4I	72	26	I7	48	29	2I	68
glycémie(g/l) correspondante	I,30	I,30	I,30	I,30	I,40	I,55	I,70	I,65	I,55



REFLEXOGRAMME ACHILLEEN

- Pré-opératoire _ _ _ _ _ _ _ 320 millisecondes
- Post-opératoire _ _ _ _ _ _ _ 340 millisecondes

  Immédiate
- 2 ans après _ _ _ _ _ _ _ _ _ 320 millisecondes

  l'intervention

CHOLESTEROL PLASMATIQUE

- Pré-opératoire _ _ _ _ _ _ _ 2,I0 g/l
- Post-opératoire _ _ _ _ _ _ 2,75 g/l

EXPLORATION THYROIDIENNE IN VITRO

- Pré-opératoire _ _ _ _ _ non pratiqué
- Post-opératoire : (I974)

. T3 (indice de transfert T3 résine) = I,03

normale : 0,87 à I,I3

. T4 (thyroxinemie plasmatique) = 4,9 mcg/I00ml

normale : 4,6 à I3

. Indice de T4 libre = 4,8

normale : 4,2 à I5

- 2 ans et demie après l'intervention

T3 = I,I0

T4 = 7 micro gr/I00 ml

Indice de T4 libre = 6,4

TSH plasmatique = I2 micro UI/ml

normale de 5 à I0.

CORTISOL

- Pré-opératoire = 7,5 [illegible] µg./I00 ml

  (normale : I6 + ou - 7 [illegible] µg./I00 ml)
- Post-opératoire immédiat = I0 [illegible] µg./I00 ml
- 2 ans et demie après : I5 [illegible] µg./I00 ml

E. Etude du bilan phosphocalcique

Bilan pré-opératoire uniquement.

- Diurèse /24 h = I000 cc
- Calciurie / 24 h = 424 mg
- Phosphaturie / 24 h = 755 mg
- Calcémie = I00 mg/l
- Phosphatémie = 46 mg/l
- Phosphatases alcalines = 9 UK (normale de 4 à I0)

F. Etude du métabolisme glucidique

Bilan pré-opératoire : il a été pratiquée une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale

La méthode : on fait ingérer au patient un sachet de 50 G de glucose. La quantité de glucose ingérée est toujours la même quelque soit le poids du sujet.

Avant l'ingestion on fait un prélèvement témoin puis on prélève toutes les demis heures pendant 3 heures.

G. Etude de la fonction rénale

Bilan pré-opératoire

- urée sanguine = 0,20 g/l
- van slyke = 45 ml/min. pour débit urinaire de 2,5 ml/min.

INTERVENTION et EVOLUTION POST-OPERATOIRE

COMPTE RENDU OPERATOIRE (I9 octobre I972)

- Abord transphénoïdal, avec introduction du microscope opératoire.
- La glande saine parait laminée par un adénome qui occupe toute la partie médiane et inférieure gauche de la selle. La glande apparait nettement de chaque côté et en arrière d'un tissu gris rosé; probablement la post-hypophyse.
-Adénomectomie .
-L'hémostase est réalisée simplement.

ANATOMOPATHOLOGIE

Les petits fragments fixés dans le liquide de bohin de Hollande ont eté examinés en totalité. Ils interressement une tumeur épithéliale, un peu dissociée par quelques hemorragies franches, réalisant des travées endocrines séparées par de fins capillaires. Les cellules elles-même sont globuleuses à noyaux arrondis, mais présentant parfois des irrégularités.

SUITES OPERATOIRES

- ELLes sont simples. Une opothérapie substitutive par hydrocortisone à 30 mg/ jour est abaissée progréssivement.

Le ptosis persiste, mais l'amélioration de l'acuité visuelle est nette; et Madame S...peut de nouveau lire sans lunette.

L'examen ophtalmologique montre :

- le champ visuel temporal supérieur droit est plus touché que le champ inférieur.
-le champ visuel temporal gauche est normal.
- les réflexes photomoteurs et d'accomodation sont normaux.

I5 JOURS APRES L'INTERVENTION : on refait

- une epreuve de stimulation de hGH par arginine (cf. fig I)
- une epreuve de stimulation de hGH par L - dopa (cf. fig II)

2 ANS ½ APRES L'INTERVENTION : on refait

- une epreuve de stimulation de hGH par arginine (cf. fig I)
- une epreuve de stimulation de hGH par L-dopa (cf. fig II)
- une epreuve de stimulation de hGH par lysine-vasopressine (cf. fig V)

COMPARAISON DES RESULTATS

I) FONCTION ENDOCRINIENNE HORMI hGH.

a) Résultats consernant l'axe hypothalamo-surrénalien :

- la cortisolémie : en pré-opératoire elle était normale (7,5 µg / IOOml). Les dosages pratiqués en post-opératoire immédiat (IO µg/ IOO ml) et 2 ans ½ aprés l'intervention (I5 µg / IOO ml) prouvent l'intégrité de la fonction corticosurrénale.
- les I7 hydroxy-stéröîdes urinaires : pratiqués 2 ans ½ aprés l'intervention sont à 3,4 mg /24 h, et considérés comme normaux.

L'intervention n'a pas eu de retentissement sur l'axe ACTH-cortisol.

b) Résultats consernant l'axe hypothalamo-thyroïdien :

- la comparaison des explorations thyroïdiennes in vitro post-opératoire immédiate et 2 ans et ½ aprés l'intervention montrent l'intégrité des fonctions thyroïdiennes.(cf page I6)

c) Résultats consernant l'axe hypothalamo-gonadique :

- pratiqués 2 ans et ½ aprés l'intervention, l'oestrogénurie des 24 h est de 8 µg; taux faible mais en rapport avec la ménopause.
- FSH urinaire des 24 h : II4 UI / 24 h.
- Prolans : I4 UI / 24 h.

pour un volume urinaire de 700 ml

- le taux de FSH est augmenté, mais normal chez une femme ménopausée.
- les prolans doivent être considérés comme normaux chez cette femme ménopausée.

II) ETUDE DE LA GLYCOREGULATION

Notre malade était diabétique lors du premier examen.On peut considérer que les glycémies sous arginine sont en fait des glycémies à jeun de base, car l'arginine ne modifie pas sensiblement la glycorégulation.

- La glycémie fluctue en pré-opératoire entre I,30 g/l et I,60 g/ l.
- La glycémie de base moyenne en pré-opératoire pour l'épreuve de stimulation par l'arginine est de I,45 g/l .
- 2 ans et ½ aprés l'intervention on obtient I,25 g/l
- La glycémie de base moyenne en pré-opératoire pour l'épreuve de stimulation par la L-dopa est de I,40 g/l.
- 2 ans et ½ aprés l'intervention on obtient I,30 g/l .

--On note donc 2 ans ½ après l'intervention une amélioration de la fonction glycorégulatrice.

III) COMPARAISON DES DEBITS CARDIAQUES EN PRE ET POST OPERATOIRE IMMEDIAT.

voir tableau comparatif page 2I.

A) spontané: rythme systolique 88/ min.

	pré-op	post-op		pré-op	post-op		pré-op	post-op
CP	$\overline{2,5}$	$\overline{5}$	IC	5,82	3,2I	RAP	I50	I75
AP	I9/I0	I9/8	IS	66,I	4I,2	RPT	I85	300
VD	I9,5/0	I9/I				RAS	I375	2I20
OD	$\overline{2}$	$\overline{3}$				RST	I400	2I95
PAo	I25/90	I22/62						

B) I0 min. aprés 5 mg de glucagon: rythme systolique 93/ min.

	pré-op	post-op		pré-op	post-op		pré-op	post-op
CP	$\overline{0}$		IC	6,02	3,90	RAP	I75	
AP	I7/8	2I/I0	IS	64,7	48,8	RPT	I75	265
VD		2I/I				RAS	I355	I640
OD	$\overline{0}$	$\overline{5}$				RST	I355	I745
PAo	I25/90	I22/6I						

IV) ETUDE DE LA FONCTION hGH

a) Comparaison des taux de base avant et 2 ans ½ aprés l'intervention:

§ Pour l'épreuve de stimulation de hGH sous arginine:

- avant l'intervention :

la sécrétion basale est supérieure à IO ng/ ml, et monte jusqu'à 22 ng/ ml à la 30ème min.

la moyenne obtenue sur tous les prélevements est de I4,5 ng/ ml.

- 2 ans ½ aprés l'intervention:

le taux basal de hGH est de I8 ng/ ml.

la moyenne obtenue sur tous les prélévements est de I2,4 ng/ ml , du fait de l'allure paradoxale de la courbe.

§ Pour l'épreuve de stimulation de hGH sous L-dopa:

- avant l'intervention :

le taux basal de hGH est de I7 ng/ ml, et jusqu'à la I20ème min. les taux sont toujours supérieurs à 23 ng/ ml.

la moyenne obtenue sur tous les prélévements est de 33 ng/ ml.

- 2 ans ½ aprés l'intervention :

les mêmes conclusins que pour l'etude précédente peuvent être tirées.

la moyenne obtenue sur tous les prélévements est de IO ng/ ml.

§ Si on reprend les hGH de base de toutes les épreuves on obtient:

- avant l'intervention: 32 ng / ml
- aprés l'intervention: 25 ng / ml

§ Les glycémies correspondantes sont :

- avant l'intervention: I,46 g/l
- aprés l'intervention: I,30 g/l

On note donc une baisse discréte de hGH alors que la glycémie est dans l'ensemble un peu plus basse.

AU TOTAL et sur ces deux épreuves qui seules peuvent servir de comparaison, on obtient une différence significative entre les taux de base avant et 2 ans ½ aprés l'intervention, bien que les taux obtenus 2 ans ½ aprés soient encore supérieurs à la normale. Quand à l'épreuve de stimulation par la lysine-vasopressine (cf fig.5), le taux basal est élevé (33 ng/ ml), 5 min. aprés la stimulation on constate une brusque ascension du taux hormonal qui paradoxalement chute pour remonter en fin d'épreuve.

EN CONCLUSION

Ajeun il persiste un taux de hGH, nettement supérieur à la normale, faisant penser que l'intervention à laisser en place une certaine quantité de tissu hypophysaire fonctionnel. Il reste une hypersecrétion résiduelle importante de hGH répondant de façon paradoxale aux divers stimuli.

b) Les pics :

- pour l'épreuve de stimulation de hGH sous arginine en pré-opératoire le pic (22 ng / ml) est obtenu à la 30 ème min.
- 2 ans ½ aprés l'intervention le pic (I8 ng / ml) se situe à t = 0, c'est à dire juste avant la perfusion; c'est donc le taux basal.

Cette baisse du taux de hGH sous arginine a été décrite : il s'agit d'un aspect de courbe " paradoxale ".

- Pour l'épreuve de stimulation de hGH sous L-dopa, en pré-opératoire le pic (58 ng / ml) est obtenu à t = 0 , juste avant l'ingestion.
- 2 ans ½ aprés l'intervention, le pic (I3 ng / ml) est obtenu à t = I50 min.
- L'épreuve de stimulation de hGH sous lysine-vasopressine montre un pic de (72 ng / ml) qui est obtenu à t = 5 min.
- Pour l'épreuve de stimulation de hGH sous synacthène, le pic (32 ng / ml) est obtenu à t = 90 min.

J.HARDY et coll. donnent les résultats suivants sur 30 malades étudiés avant l'intervention par hyperglycémie provoquée orale et dosage simultané de hGH : 4 allures de courbes se dégagent.

a) Le type normal : avec diminution du taux de hGH parallèle à l'hyperglycémie (que les valeurs de base soient élevées où non).

L'ensemble de ces courbes parait associer aux tumeurs hypophysaires petites ou aux adénomes enclos sans expansion supra-sellaire.

b) Le type paradoxal :

où l'épreuve de freination entraine paradoxalement une ascension du taux de hGH. Ce type s'associe souvent à des adénomes enclos sans expansion supra-sellaire (7 cas sur 8 malades), mais aussi à des adénomes envahissants (4 cas sur 5 malades).

c) Le type stable :

avec des variations de hGH plasmatique inférieure à 20 % par rapport à la valeur basale.

d) Le type labile :

il est peut être le reflet de décharges intermittentes de hGH soit par la tumeur ; soit par l'hypophyse normale.

D I S C U S S I O N

Devant une acromégalie dont le diagnostic a été fondé sur des données, cliniques, radiologiques et biologiques, le but du traitement est d'abord de soustraire le malade aux effets de l'hypersecrétion de hGH. Idéalement, il faudrait enlever la tumeur sécrétante sans nuire aux structures adjacentes.

On peut intervenir soit par des moyens médicaux exerçcant une action antagoniste sur l'hypersécrétion de hGH, soit agir sur la masse glandulaire par radiothérapie, ou par chirurgie.

La gravité de l'acromégalie réside dans le pronostic vital.

Les acromégales meurent principalement de complications cardio-vasculaires :

- hypertension artérielle.
- accidents vasculaires cérébraux.
- défaillance myocardique.
- de complications métaboliques : le diabète.
- de complications pulmonaires : insuffisance respiratoire.

Les atteintes ophtalmologiques sont d'ordre mécanique.

Ainsi s'impose un choix parmi les thérapeutiques à notre disposition.

A. Les méthodes de traitements :

I. TRAITEMENT MEDICAL :

a) Les progestatifs :

- LAWRENCE en 1970 a constaté une baisse de hGH circulante sous l'effet d'un progestatif : la médroxy progestérone acétate (MPA).
- MALARKEY et DAUGHADAY en 1971 retenant l'hypothèse de LAWRENCE d'un effet thérapeutique de la MPA sur l'acromégalie entreprirent des essais

cliniques. Leur conclusion fut que les effets thérapeutiques étaient variables.

- JACKSON et ORMSTON en I97I étudient II acromégales évolutifs avec des taux de hGH supérieurs à 5 ng/ml après prise orale de 50 g de glucose :

  - 4 de ces malades avaient été traités par des implants de 90 yttrium dans la selle turcique.

  - 2 par radiothérapie profonde.

La MPA a été administrée par voie orale à une dose de I0 mg/ jour pendant 3 mois, ces cures furent répétées après des périodes de repos. Les taux de hGH sous glucose oral à des moments différents de l'expérience n'ont pas subi de baisse sensible.

- Les symptomes acromégaliques n'ont pas nettement régressés.

- Ces échecs s'opposent aux succès de LAWRENCE et KIRSTEINS qui sur I2 acromégales en ont vu I0 dont le taux de hGH s'était abaissé après 6 jours de MPA.

- KOLODNY a fait la même constation que LAWRENCE et KIRSTEINS chez un malade ayant reçu du MPA pendant I2 jours.

- MALARKEY et DAUGHADAY sur II sujets ont obtenu 3 fois seulement une chute des taux de hGH, un test préalable par perfusion d'arginine n'a pas permis de prévoir quels sujets allaient bénéficier du MPA. Toutes ces expériences cliniques manquent de recul suffisant pour apprécier les résul tats qui peuvent être tardifs.

- JACKSON et ORMSTON concluent que la réponse de l'acromégalie aux agents pharmacodynamiques dépend de nombreux facteurs :

  - la dimension de la tumeur.

  - le degré de contrôle hypothalamique que l'on considère comme exerçant une influence sur les épreuves de stimulation.

Mais ni JACKSON, ni MALARKEY n'ont été en mesure de reconnaître les sujets acromégales susceptibles de répondre au traitement par MPA. En effet, chez certains malades le taux de hGH s'élève sous l'action du MPA, augmentation qui peut même persister à l'arrêt du traitement.

Il n'est donc pas impossible qu'un essai thérapeutique par MPA exacerbe la maladie.

- MALARKEY et DAUGHADAY constatent chez le rat porteur d'une greffe de tumeur secrétant hGH que la MPA n'abaisse pas le taux d'hormone circulant et peut même l'augmenter.

AU TOTAL et jusqu'à plus ample informé, la MPA ne peut être considérée comme une thérapeutique bénéfique pour l'acromégalie.

b) Les neuroleptiques :

La chlorpromazine (largactil) pouvait à priori être considérée comme intéressante dans l'acromégalie étant donné son effet anti-alpha-adrénergique ; on sait que la secrétion de hGH est stimulée par les alpha mimétiques et les béta bloquants.

- ALFORD et Coll. en 1974 ont entrepris des essais thérapeutiques sur 5 acromégales n'ayant pas été traités.

La chlorpromazine a été administrée à la dose quotidienne de 100 mg en 4 prises fractionnées per os.

- Sur 5 malades traitées : 2 ont signalé une régression des symptomes pendant la cure de chlorpromazine y compris une atténuation de la fatigue, une diminution de la sudation et une impression de bien-être.

Les 3 autres malades se sont déclarés inchangés.

Le traitement a été poursuivi de 4 à 36 semaines. Aucun cas ne montre de réduction notable des taux plasmatiques de hGH ; ni de

retour à la normale des réponses de hGH aux épreuves d'hyper et d'hypoglycémie provoquée.

La faible amélioration clinique notée chez 2 malades ne semble pas pouvoir être attribuée à une réduction de hGH sous l'action de la chlorpromazine.

c) La somatostatine :

Chez les sujets atteints d'acromégalie l'administration intra-veineuse de somatostatine au rythme de 250 à 500 µg/ heure est suivie d'une baisse notable de hGH dans le sang circulant ; mais cette baisse n'est que de courte durée : la ½ vie de la somatostatine étant de 4 min. environ.

Des formules de somatostatine à effet retard par couplage à la protamine - zinc sont, à l'étude, son activité biologique est alors prolongée de plusieurs heures.

- BRAZEAU et coll. en 1973 ont été les premiers à réaliser la caractérisation et la synthèse de la somatostatine, peptide d'origine hypothalamique qui inhibe in vivo et in vitro la sécrétion de hGH.

Chez le rat, l'injection intra-veineuse de Na - Pentobarbital, sous anesthésie à l'éther augmente le taux plasmatique de hGH avec un pic maximal atteint à 15 min. environ .

Ce que HOWARD et MARTIN, avaient déjà constaté.

L'inhibition est obtenue avec des doses de somatostatine intra-veineuse, se situant entre 2 et 50 µg. (la dose de barbiturique étant de 2,5 mg).

Elle a plus d'ampleur quand 50 µg de somatostatine sont injectés par voie sous-cutanée de 5 min. en 5 min., après l'injection intra-veineuse de barbituriques.

Elle dure pendant 2o à 40 min. mais non au delà.

- La somatostatine protamine-zinc, abaisse le taux de hGH pendant 7 heures.

- La dose de 300 µg assure une baisse de hGH pendant 12 à16 heures.

- BESSER et coll. ont utilisé la somastatine chez les sujets normaux et chez des acromégales. Chez ces derniers, sur 6 hommes et 2 femmes de 25 à 59 ans, 4 essais ont été faits par perfusion en 75 min. d'une dose de 1000 - 500 - 250 - 100 µg respectivement.
Ces expériences préliminaires ont montré que l'inhibition de la sécrétion de hGH est comparable quelle que soit la dose.
C'est pourquoi des essais ont été pratiqués avec des doses de 10 et 25 µg. Après la chute du taux hormonal un phénomène de rebond est observé.

II . LA RADIOTHERAPIE.

a) La radiothérapie classique.

- LAWRENCE pense que, l'efficacité des radiations n'est pas due à la destruction de l'adénome, mais à un effet sur les noyaux hypothalamiques et/ou les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires. Cette suggestion intéressante est basée sur le fait que des constatations anatomiques faites après irradiation montrent que le nombre de granules sécrétoires intra-somatocytaires n'est pas très bien corrélé avec les taux bas de hGH circulant.
- ROTH et coll. signalent dans un groupe de 20 Malades, la réduction moyenne de 51 % du taux de hGH, mais tous les malades ont maintenu un taux au-dessus de la normale.
- GLIGS observant 6 acromégales prouve que le taux de hGH ne diffère pas de ceux d'une série de 56 acromégales non traités et observés plusieurs années.

b) La cobaltothérapie.

- Ses effets ne se font sentir que vers le 20ème mois. Aussi seules les formes paraissant peu évolutives relèvent de cette irradiation. Parfois encore elle est utilisée comme complément de la chirurgie quand les taux de hGH ne sont pas suffisemment abaissés.
La cobaltothérapie à pour avantage de ne pas entrainer d'hypopituitarisme.
- VAN de GRAFF l'a utilisée sur 22 malades et observé un retour à la normale de hGH dans un délai de 6 mois à 4 ans chez 20 de ses patients.

c) Les particules lourdes.

On utilise les protons soumis à une rotation multiaxiale et devant obéir à une dosimétrie très précise.
Ces particules sont émises par un synchrocyclotron.
- Les premiers effets apparaissent vers le 5ème mois. Et il est rare qu'une insuffisance hypophysaire se produise.
Cette thérapeutique paraît plus efficace que la radiothérapie conventionnelle.
- KJELLBERG et col. rapportent 48 % de rémission dans une série de 118 malades.
- LAWRENCE donne 98 % de retour à un taux normal de hGH en 8 ans (68 % à 6 ans - 30 % à 2 ans).
- LINFOOT et GREENWOOD, étudiant 33 acromégales dont l'élévation moyenne de hGH était de 4 à 8 ng/ ml avant traitement obtiennent 2 ans après un taux plasmatique moyen de 5,5 ng/ml.
- Mais DAWSON en 1970, BRAUNSTEIN en 1971 ont décrit des complications survenues sur 12 acromégales ainsi irradiés sous forme de paralysie des paires craniennes, des lésions chiasmatiques, des crises convulsives temporales, des vertiges, qui n'existaient pas avant le traitement.

- En I970, LAWRENCE, signale la survenue d'un au moins des éléments de l'insuffisance hypophysaire dans 30 % des cas traités par cette technique.

d) Implantation d'isotopes radioactifs intra-sellaire :

-Le problème délicat est celui de la distribution des doses, car le pourcentage du volume de la glande ayant reçu une dose radioactive nécrosante et variable.

- L'irradiation des structures nerveuses et vasculaires périphériques est un problème.

- KAUKMAN et Coll. utilisaient l'Y 90 et traitèrent 9 malades.

Tous les 9 virent leur taux de hGH baisser.

- 4 devinrent hypopituitaires.

- 2 conservent une fonction hypophysaire normale avec des taux de hGH normaux.

- 3 avec des taux de hGH elevés.

- GREENWOOD et Coll. étudièrent 8 acromégalies traités par irradiation interstitielle isolée beta - gamma au moyen de l'implantation d'Y 90 ou de I98 Au. La dose d'irradiation fut variable et les résultats appréciés par les dosages se révélèrent inadéquat.

- FRAZER donne 20 % de retour à la normale de hGH chez I09 acromégales. L'addition de radio-isotopes à émetteur gamma a permis à TACAIROCH et Coll. de produire une meilleure sélectivité lésionnelle donc sans irradier l'hypophyse normale. (chez 52 acromégales, il existe en I2 à I8 Mois un retour à la normale de hGH.

III. LA CHIRURGIE.

A. Chirurgie classique trans-frontale :

Elle est réservée actuellement aux volumineuses expansions sus-sellaires. Elle nécessite la taille d'un volet frontal ; l'exposition de la région chiasmatique se fait en soulevant le lobe frontal le long de la petite aile du sphénoïde. On voit alors la tumeur qui bombe entre les deux nerfs optiques. La tumeur est ponctionnée, puis l'incision de la capsule tumorale devant le chiasma permet de réaliser un curetage de la cavité avec hémostase par simple tamponnement de la cavité avec de la gélatine.

MAis l'intervention n'est pas toujours aussi simple. Il peut exister un oedème cérébral qui ne cède pas au mannitol ou au drainage ventriculaire et qui va donc générle refoulement du lobe frontal ; on est parfois amené à faire une resection partielle de ce dernier pour éviter un ramollissement traumatique lié à un refoulement trop appuyé.

Dans d'autres cas, la configuration loco régionale (nerfs optiques court s avec chiasma préfixé) ou le volumineux tubercule acromégale de la selle, peuvent géner la pénétration intra-sellaire. La résection du tubercule est parfois difficile.

Enfin, ailleurs, le curetage tumoral très hémorragique risque d'être incomplet.

B. La microchirurgie actuelle par voie transphénoïdale :

- Elle est idéale quand elle peut s'attaquer à un adénome hypophysaire bien encapsulé et extirpable selectivement. Ce fut la chance de notre cas.

Mais, les conditions exigées pour une telle intervention limitée sont loin d'être fréquemment présentes.

Les méthodes de cette chirurgie de l'adénome encapsulé ont été énoncées par J. HARDY et Coll. au congrès de neurochirurgie de TUNIS

en I974.

a) Les progrès techniques.

Grâce à l'amplificateur de brillance, combiné à la radio fluoroscopie télévisée et à la pneumencéphalographie dynamique per-opératoire on a pu diriger les manoeuvres instrumentales.

A partir de I966, le microscope chirurgical a permis une meilleure distinction entre la tumeur et l'hypophyse normale, et donc de pratiquer une exérèse sélective de la tumeur.

b) Techniques opératoires.

- Préparation : - la veille : cortisone I00 mg intra-musculaire
  - le matin : cortisone I00 mg intra-muscualire
    I00 mg d'hydro-cortisone en perfusion pendant l'intervention.

La cortisone est diminuée progressivement dans les jours suivant l'intervention et peut être arrêtée, si le chirurgien juge que l'hypophyse normale a été préservée, sinon la dose d'entretien est de 37,5 mg/jour per os.

- L'antibiothérapie systématique est entreprise et débutée la veille puis poursuivie 5 jours en post-opératoire.

c) L'anesthésie :

Induite par voie veineuse par thiopental et succinylcholine.

Intubation plus packing humidifié dans l'oropharynx ; puis l'anesthésie est continuée par D. tubocurine et diménol associés à l'oxygène et au protoxyde d'azote : c'est donc une anesthésie générale légère.

d) Technique :

Le malade est en position demi-assise, la tête sur une tétière, le corps est ainsi de côté, et le chirurgien est bien placé pour l'intervention. La tête du patient est placée contre un amplificateur

de brillance dont le rayon central traverse la selle turcique ; la fluoroscopie est controlée par une pédale. Un chronomètre mesure le temps d'irradiation du patient qui est d'environ 3 min. soit une dose négligeable.

Après désinfection locale de la face, des fosses nasales et de la cavité buccale, la gencive supérieure et la muqueuse nasale sont infiltrées à la xylocaïne adrénalinée. Une feuille de polythène stérile recouvre la face et enrobe le tube endostrachéal qui sort latéralement contre la commissure buccale.

Après mise des champs et exposition de la lèvre supérieure, on incise le sillon gingivo-labial supérieur d'une fosse canine à l'autre et on soulève les parties molles de la gencive, jusqu'à découvrir l'orifice nasal osseux de chaque côté. On résèque l'épine nasale antérieure, et on émousse le rebord du maxillaire supérieur. Avec un bistouri à moulinet le tiers inférieur de la cloison cartilagineuse est enlevé exposant le rostre du sphénoïde constitué par le vomer ; celui-ci est reséqué à la gouge et on agrandit l'ouverture du plancher sphénoïdal.

Lorsque la muqueuse est mince, on l'écarte de chaque côté ; si elle est épaisse, il faut l'extirper en bloc pour exposer la paroi postérieure du sinus sphénoïdal : c'est un problème purement rhinologique.

Une fois la selle exposée, il faut mettre en place le microscope opératoire avec agrandissement en fonction du volume de la tumeur.

I. Traitement de l'adénome encapsulé (IO cas)

(Adénomes enclos dans la selle turcique stade I).

- Une tumeur d'un diamètre de IO mm est considérée comme un microadénome. Le sinus sphénoïdal est toujours vide et le plancher sellaire intact.

- Dans tous les cas opérés, la dure mère est lisse et intacte,

sans signe d'invasion tumorale. Après ouverture cruciforme de la dure mère, l'adénome fait spontanément hernie, car il est toujours localisé à la partie antéro-inférieure et latérale de la glande.
Le tissu est déposé dans des flacons pour examen histologique.
Puis, a fort grossissement (X I6.X 25) une exploration permet de retrouver un restant de tissu gélatineux, mollasse, recueilli dans un appareil à succion à basse pression.
Une aspiration faible est nécessaire, car le tissu hypophysaire normal plus ferme ne pénètrera pas dans l'aspirateur.
Aux limites de la tumeur l'éclairage montre une marge de tissu plus lisse, luisante, qui constitue l'hypophyse normale de coloration jaune oranger.
On passe ensuite une curette angulée dans toutes les directions surtout latéralement de façon à éliminer le tissu accolé à la paroi du sinus caverneux.
Il faut prélever un fragment d'hypophyse normale de I mm pour examen histologique.

- Sur IO cas HARDY a observé :
  - 4 microadénomes de 6 mm de diamètre.
  - 5 " de 8 mm " "
  - I " de IO mm "

2) Adénomes enclos dans la selle turcique stade II (I9 cas).

La selle turcique est agrandie à des degrés variables, mais le plancher sellaire est intact à la tomographie :

- 2 cas opérés par d'autres équipes.
  - . I par voie intracranienne.
  - . I par voie transsphénoïdale
- 7 cas de radiothérapie pré-opératoire (on a eu recours à la chirurgie car il existait un taux élevé de hGH).

- 5 cas avec expansion supra-sellaire et trouble visuel par compression du chiasma optique. A l'ouverture du plancher sellaire, la dure mère apparaissait intacte dans tous les cas.

- Dans I4 cas, d'adénomes enclos sans expansion supra-sellaire, la majorité était de consistance mollasse, facilement extirpable, enlevable par aspiration.
- Dans IO cas, l'exérèse a été jugée sélective totale.
- Dans I cas selective subtotale.
- Dans I cas non sélective subtotale.
- Dans 2 cas non sélective totale.

5 adénomes avaient une expansion supra-sellaire

AU TOTAL : dans le traitement de l'acromégalie la voie transphénoïdale est la méthode de choix.
Dans la majorité des cas, l'adénome est enclos dans une selle turcique intacte, prenant naissance dans un aileron de la glande, il évolue vers le bas produisant une dépression asymétrique du plancher sellaire.
"Il se présente au chirurgien qui l'aborde par le bas tandis qu'il fuit le chirurgien qui le poursuit par le haut".
Cette évolution est d'autant plus confirmée que les adénomes envahissants localement le plancher sellaire finissent par faire irruption dans le sinus sphénoïdal après avoir traversé la dure mère et perforé le plancher sellaire.

CLASSIFICATION DES RESULTATS SUR 40 CAS.

a) Guérisson clinique et biologique (28 cas).

A plusieurs prélèvements successifs, le taux de hGH doit être inférieur à IO µg/ml.

Sur 28 cas de guérisson obtenue, 22 étaient porteur d'un adénome hypophysaire enclos.

- Lors de l'étude post-opératoire de certains cas avec l'épreuve de fréination de la sécrétion de hGH par l'hyperglycémie, les auteurs ont noté 4 courbes paradoxales avec des valeurs plus elevées que le taux basal de hGH. Mais dans tous les cas les valeurs de hGH restaient dans les limites de la normale.

Seule la cinétique semblait perturbée, pouvant témpigner d'une perturbation du mécanisme de contrôle hypothalamique de hGH.

b) Amélioration clinique et biologique (5 cas).

Il existe une amélioration de la symptomatologie avec une diminution significative du taux de hGH.

c) Guérisson ou amélioration clinique.

La symptomatologie s'est atténuée ou normalisée, mais on n'a pas controlé le taux de hGH.

d) Enfin les échecs (5 cas).

CONCLUSION SELON HARDY :

- L'objectif thérapeutique idéal est de rétablir un état d'éupituitarisme, mais il ne peut être toujours proposé. En effet, il s'applique aux acromégalies pures et à ceux ayant un déficit hormonal partiel.

I. L'éxérèse selective totale (25 cas) : des microadénomes

est simple, car toujours localisée à la partie antéro-inférieure et latérale de la glande. L'hypophyse normale coiffe la tumeur comme la cupule d'un gland de chêne. L'éxérèse permet de laisser le croissant d'hypophyse normale qui la recouvre.

2. L'éxérèse selective subtotale (2 cas).

L'hypophyse normale est vue mais on n'a pas la certitude d'avoir enlevé tout l'adénome. Le problème a été d'éviter l'hypopituitarisme.

3. L'exérèse non sélective totale (7cas).

Chez les patients ayant déjà eu une ou plusieurs manoeuvres thérapeutiques, l'exérèse est totale du fait de grandes difficultés techniques.

4. L'exérèse non sélective sub-totale (6 cas)

Elle était faite à l'époque où l'on pensait ne pas pouvoir distinguer le tissu adénomateux de l'hypophyse normale.

5. Les réopérations (4 cas).

Elles ont montré qu'il n'est pas toujours possible de traiter en un seul temps la tumeur et le syndrome endocrinien.

L'EVALUATION FINALE montre :

- 5 échecs , dont 4 étaient des adénomes envahissants.
- 7 améliorations
- 28 Guérisons, dont 2 cas avaient une expansion supra-sellaire.

On peut donc œnclure qu'il est encore possible d'obtenir une guérison dans les adénomes envahissants localisés. Tous les autres cas, étaient des adénomes enclos.

- En 1973, BACHELOT, MULLER et Coll. publient un cas identique d'adénome hypophysaire enclos.

Il s'agit d'un homme de 40 ans, vu pour une gynécomastie évoluant depuis 3 mois. D'emblée, on note un facies acromégale, et on apprend que le malade a dû faire aggra ndir son alliance, et changer de pointure de chaussure.

Les radios de la selle turcique sont presque normales.

L'encéphalographie gazeuse fait discuter un étirement de la bandelette optique gauche.

hGH plasmatique (ng/ml) sous hyperglycémie provoquée orale.

temps (min)	0	I5	30	60	90	I20	I80	240
nov I969	72		60	66	66	65	76	8I
jan I970	résection de la tumeur hypophysaire							
juin I970	2	I	0	0	0	0	0	I
juin I97I	I,25	I,50	I,75	I	2	2	I	I

Il n'existait aucun déficit antehypophysaire associé.

Après l'intervention, les chiffres de hGH sont revenus à la normale.

La discrétion du syndrome tumoral est frappante chez ce malade, et il est donc logique de penser que les remaniements hypophysaires sont minimes, le geste chirurgical plus électif.

Selon, ROTH, un élement de bon pronostic réside dans les dimensions réduites de la selle turcique.

GUYOT, d'une part , DEROME, HARDY, d'autre part donnent comme indication de la microchirurgie, les adénomes enclos dans une selle turcique encore normale.

RESULTATS INCOMPLETS DE LA CHIRURGIE.

On constate que, mis à part les adénomes envahissants, la chirurgie

par voie basse totalise encore un échec et 7 résultats partiels sur 40 cas, soit I/5e de non retour à la normale.

Ces chiffres sont certainement meilleurs que ceux obtenus après voie transfrontale, mais ils provoquent quelques réflexions.

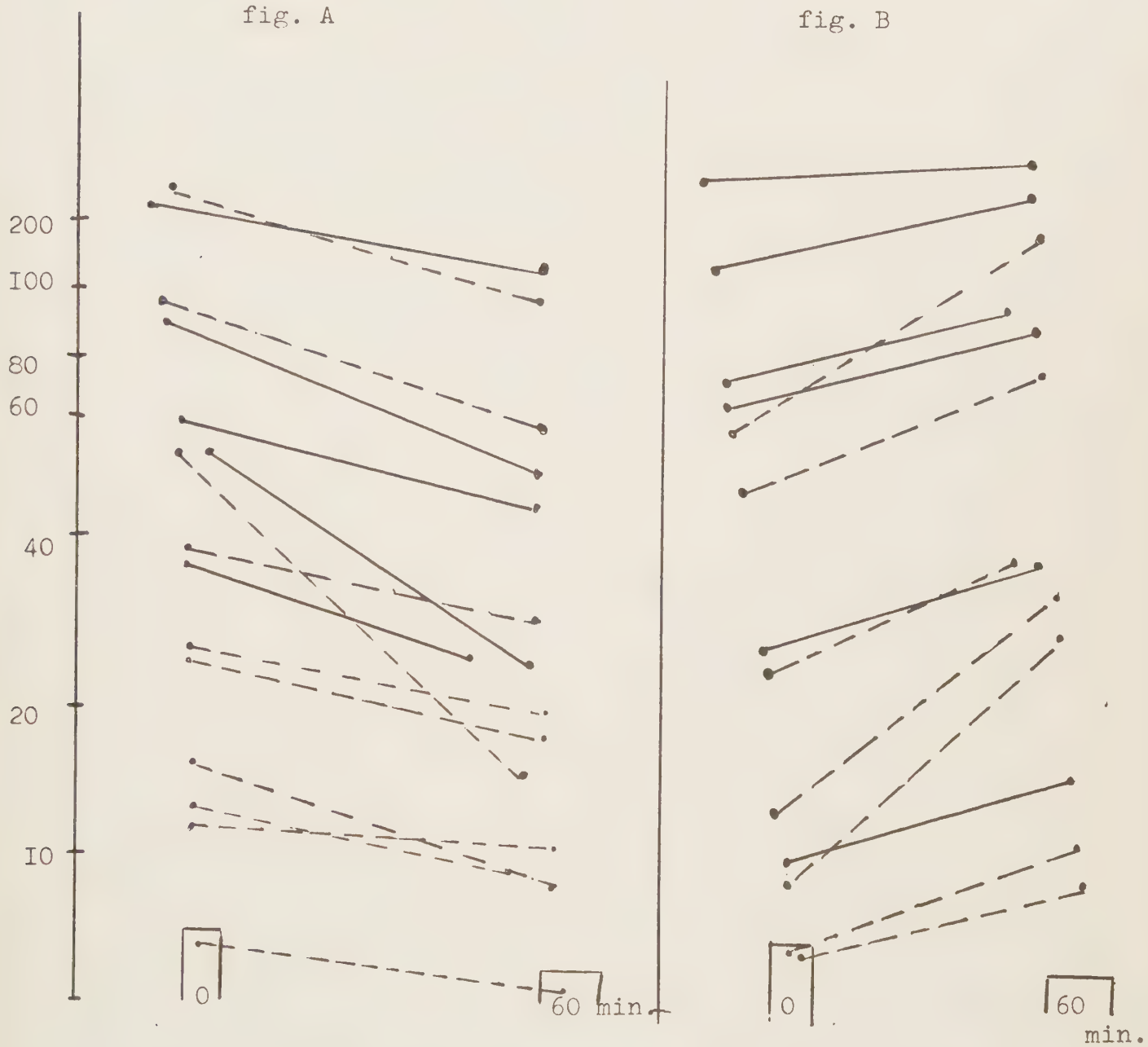
Il est décourageant pour un neurochirurgien, qui est convaincu d'avoir réalisé une évacuation complète de la selle turcique de n'obtenir en post-op ératoire qu'une baisse de IO à 20 % du taux de hGH circulant.

Dans l'abord transfrontal, on incriminait l'impossibilité technique de curer parfaitement ce qui se trouve en dessous du rebord antérieur de la selle, surtout quand le tubercule sellaire est hypertrophié.

Dans l'abord transphénoïdal, c'est le segment infundibulo-tubéral de la glande, remontant au-dessus du diaphragme sellaire, le long de la tige pituitaire qui est épargné.

Abaissement partiel de hGH plasmatique (fig.A) et ascension paradoxale (fig. B) après prise de glucose.

- patients non traités: o——o
- patients traités : o----o



Un freinage partiel survient à 15 reprises, cependant hormi un cas les taux de hGH restent supérieurs à la normale.

Une ascension paradoxale de hGH survient à 13 reprises.

(d'après STRAUCH et BRICAIRE)

IV . CRYOHYPOPHYSECTOMIE TRANSPHENOIDALE STEREOTAXIQUE

LEWIN et Coll. viennent de publier une étude portant sur 50 acromégales entre 2I et 68 ans (age moyen 42 ans) et répartis également entre les deux sexes, ils assurent des résultats cliniques et biologiques plus ou moins constants et prolongés.

La rémission des symptomes est souvent indépendante de l'abaissement post-opératoire du taux plasmatique de hGH, c'est le cas par exemple de la fatigue, des céphalées, des arthralgies qui disparaissent alors même que hGH reste élevée.

L'hypertension artérielle pré-opératoire n'est pas réduite ; à l'inverse la diminution du taux de hGH ne s'accompagne pas ipso facto de la correction des symptomes pré-opératoires sauf des troubles métaboliques. La mise en oeuvre des diverses épreuves dynamiques de freination a donné des réponses disparates.

Par exemple une intolérance au glucose a persisté chez les opérés ayant cependant obtenu une baisse de hGH.

Il semble bien que l'état pré-opératoire du malade puisse dans une certaine mesure faire prévoir les résultats de la cryohypophysectomie : celle-ci sera d'autant plus efficace que le taux de hGH pré-opératoire aura été plus voisin de la normale.

- 3 facteurs principaux paraissent associés à la persistance post-opératoire des taux de hGH supérieurs à IO ng / ml :

  - taux élevé de hGH pré-opératoire.
  - selle turcique trés agrandie.
  - intolérance moyenne ou importante au glucose.

- Avec un taux pré-opératoire de plus de IO ng/ ml, on constate chez 25 % des malades hypophysectomisés la non régression des anomalies métaboliques nécessitant un traitement substitutif.

- LEWIN a réopéré 6 malades n'ayant pas bénéficié de la cryohypophysectomie et n'a obtenu de résultats que dans un seul cas avec des taux de hGH basal inférieur à IO ng/ ml.
- RAND chez I6 acromégales note une normalisation de hGH chez 6 malades sur 9 dont hGH a été dosée.
- ADAMS note sur I6 cas I3 améliorations.

AU TOTAL la cryohypophysectomie transphénoïdale n'assure donc pas de résultats sensiblement supérieurs à ceux de la classique hypophysectomie directe et n'évite pas toujours l'hypopituitarisme.

WILLIAMS et RICHARD parlent d'une amélioration clinique et biologique à escompter dans plus de 80 % des cas.
Mais outre l'hypopituitarisme, il faut estimer entre 2 et IO % les risques de rhinorrhées et les complications méningitiques.

V. LA THERMOCOAGULATION :

Introduite par ZERVAS, elle fut utilisée dans 4 cas d'acromégalie par l'auteur.

DISCUSSION SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE.

Depuis Pierre MARIE, ila été admis que l'hypersécrétion de hGH chez les acromégales étaient due à un adénome antéhypophysaire à cellules alpha; autonome sur le plan sécrétoire : classique adénome acidophile.

- De fait,il y a bien des adénomes où la tumeur est évidente:
  - ballonnement de la selle turcique.
  - refoulement du III ème ventricule.
  - compression du chiasma.

-Mais il existe des cas où aucun symptome tumoral n'est retrouvé ni in vivo, ni à l'autopsie. On avait postulé qu'il s'agissait d'une " hyperplasie acidophile " ou de " micro-adénomes ".

- En I969, CRYER et DAUGHADAY à propos de 3 cas d'acromégalie sans altération du champ visuel remarquent:

i) L'existence de grandes fluctuations du taux de hGH (50 à I20 ng/ml) dans le nycthémère, non liées au repas, non lié au début du sommeil comme chez le sujet normal.

2) La persistance d'une réponse (encore que 4 à 5 fois supérieure à la normale) aux stimuli tels que arginine et hypoglycémie.

3) L'existence d'une réponse paradoxale (élévation de hGH) à l'administration orale de glucose .

Ils considèrent comme improbable qu'un adénome (autonome dans sa sécrétion en principe) puisse être en cause; et pensent qu'il s'agit plus vraisemblablement d'une hyperplasie des cellules alpha sous l'effet d'une hyperstimulation hypothalamique.

En effet: s'il est prouvé qu'un adénome reste sous controle hypothalamique, ceci implique qu'il n'y a pas de rétro-controle effectué par le taux de hGH sur l'hypothalamus.

Or, ce rétro-controle existe normalement. Il a pu être démontré

chez l'animal :

- l'administration de hGH à des rats réduit la concentration de hGH dans l'hypophyse (KAULICH et MAC CARIN - I966) et inhibe la déplétion hypophysaire de hGH induite par l'hypoglycémie (MULLER et PECILE - I966)

- l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse ou orale ne supprime pas la sécretion de hGH chez les acromégales.

Or, on pense que la régulation sécretoire de hGH par les variations de la glycémie s'exerce par l'intermediaire du facteur de libération hGH-RF synthétisé où stocké dans l'hypothalamus antérieur. (SCHALLY- I968)

- ABRAMS a prouvé en I966 que la section de la tige pituitaire chez l'homme, que la déstruction de l'éminence médiane chez le singe suppriment la réponse de hGH à l'hypoglycémie.

-BLANCO observe chez l'animal en hypoglycémie que la sécrétion de hGH est inhibée par des micro-perfusions hypothalamiques de glucose, alors que la perfusion hypophysaire ne la modifie pas.

- Ces constatations expérimentales laissent supposer que l'insensibilité de la sécretion de hGH aux variations glycémiques pourrait être dûe à une altération initiale de la sécretion du releasing factor

- En I970 LAWRENCE et Coll. retrouvent un comportement autonome de la sécretion de hGH chez 20 de leurs 24 acromégales avec réponse normale à l'hypoglycémie, à l'arginine, à l'exercice et à l'hyper-glycémie.

- En I972 LIPMAN et coll. montrent que les oestrogénes, chez l'acro-mégale augmentent la réponse de hGH à l'hypoglycémie. Si l'on admet

que les estrogènes agissant comme antagonites périphériques de hGH, ont une action permissive sur la libération de cette hormone, il faut supposer ici aussi que le rétro-controle existe.
- En I97I MAYEN et Coll. trouvent une activité hGH -Releasing factor dans le plasma de leurs acromégales (biodosages) alors que celle-ci est absente du plasma normal.

- Ainsi s'est construit le modèle hypothètique de l'acromégalie d'origine hypothlamique. Mais il faut remarquer avec BACHELOT et Coll. (I973) que ces observations ne comportent aucune vérification anatomique.

- Notre observation pourrait illustrer un comportement d'acromégalie hypothalamique.
On remarquera en effet en phase pré-opératoire :

- la réponse normale à l'arginine (fig. I)

- les oscillations spontanées lors de l'établissement des controles aux temps t = -I5 min. et t = 0 avant l'administration de L-dopa (fig. II). Le taux plasmatique de hGH passe de I7 à 58 ng/ml .

Or la vérification neurochirurgicale a prouvé l'éxitence d'un adénome. Ceci démontre à notre avis, qu'il est difficile de se baser sur le comportement de la sécretion de hGH pour éliminer l'éxistence de tous processus tumoral.
Cependant ceci n'est pas non plus la preuve de la non existence d'un trouble hypothalamique.
On peut admettre en effet (comme certains l'ont fait pour la maladie de Cushing) que l'adénome est secondaire au trouble

hypothalamique, qu'il n'en est qu'un stade ultime. L'hyperstimulation des somatocytes créerait d'abord une hyperplasie acidophyle, puis celle-ci s'ordonnerait en micro puis en macro tumeur adénomateuse. Dans l'hypersécrétion de hGH, une part serait autonome - celle de l'adénome -, l'autre serait stimulable ou suppressible - celle de l'hyperplasie diffuse -.

- Disons seulement que cette conception soulève des discussions sur la tumorigenese qu'il ne nous appartient pas de juger. A vrai dire, la question s'est posée en termes similaires pour la maladie de CUSHING ; on a fait remarquer que dans une stimulation indéniable des cellules à ACTH, telle que la réalise la maladie d'ADDISON, on observe bien une hyperplasie mais jamais d'adénome.

AU TOTAL et en l'absence de documents anatomiques irréfutables, (c'est-à-dire des coupes sériées de l'hypophyse sur autopsies d'acromégales dont le comportement de hGH a été étudié préalablement in vivo.

- Deux conception s peuvent être développées :

- la conception d'une stimulation d'origine hypothalamique avec hypersécrétion de hGH, puis éventuellement hyperplasie des somatocytes : "hyperplasie acidophile". Certains vont jusqu'à admettre la formation d'adénome à partir de cette hyperplasie. Dans cette hypothèse, la sécrétion résiduelle de notre malade Madame S.. .... 2 ans ½ après l'intervention représenterait la part hypotalamique de la maladie.

- la conception d'un adénome isolé ou d'une micro-adénomatose ayant gardé une sujetion plus ou moins grande vis à vis du rétrocontrôle. Dans cette hypothèse la sécrétion résiduelle de notre malade représenterait la part de micro-adénomes satellites de

de celui qui a été enlevé.

Dans l'observation de BACHELOT par contre, la totalité du tissu tumoral aurait été enlevé.

L E S I N D I C A T I O N S

Dans l'état actuel des choses ce chapitre comporte :

Une certitude : L'INTERVENTION, si l'adénome comprime les voies visuelles.

Beaucoup de points d'interrogation en l'absence de cette complication.

LES ACROMEGALIES à MANIFESTATIONS TUMORALES.

L'indication chirurgicale est indiscutée si l'existence d'une tumeur est patente, c'est à dire si l'un des trois signes suivants existe :

- _ erosion du plancher sellaire
- _ refoulement du IIIème ventricule à l'encephalographie gazeuse
- _ amputation du champ visuel

LES ACROMEGALIES SANS MANIFESTATIONS TUMORALES.

Si aucun de ces signes n'est présent faut-il s'abstenir ?

Récement BRICAIRE et coll. ont revu le concept d'évolutivité de la maladie, selon que les symptomes cliniques poursuivent leur progression alors que les signes biologiques se stabilisent.

On a cherché à distinguer les formes évolutives qui indiquent le traitement suppresseur de l'hypersecrétion, hormonale responsable, des formes non évolutives commandant l'abstention.

En réalité et toujours selon BRICAIRE, cette adoption de critères d'évolutivité ne peut être suivie sans réserve.

Ces critères sont en effet des signes indirects de la maladie,

dont la progression ne saurait être infinie.

Par ailleurs, bien des critères proposés sont inconstants, ou d'interpretation difficile.

Enfin les dosages de hGH ne permettent pas de retenir l'hypothèse d'une non évolutivité par tarissement spontané de l'hypersécretion de hGH.

Or même les traitements entrepris rencontrent des difficultés pour atteindre ce tarissement, et on ne peut compter sur eux pour voir regresser la dysmorphie osseuse, ni pour toujours ramener à la normale les signes biologiques.

Si aucun donc des signes tumoraux n'est présent faut-il s'abstenir ?

Nous pensons que l'on peut attendre à condition de vérifier annuellement :

- la pression arterielle
- le débit cardiaque
- l'hyperglycemie provoquée orale

car comme dit LINQUETTE " on y trouvera selon les cas, des raisons de refuser un geste thérapeutique trop risqué, ou à l'inverse de hâter la mise en oeuvre d'un traitement, avant que la progression des symptomes cardiovasculaires n'y apporte une contre indication"

De plus la plupart des auteurs signalent aprés hypophysectomie ou irradiation intra-sellaire une amélioration des signes cardiovasculair -res. Mais pour BRICAIRE et coll. ces signes peuvent même survivrent à l'ablation chirurgicale de la tumeur.

Si lors de ces examens pratiqués annuellement existe une détérioration de l'un des paramétres, nous pensons alors qu'il n'est plus logique de s'abstenir.

Etant donné l'échec des tentatives de traitement médical jusqu'à présent, le choix se limite entre chirurgie et radiothérapie

Nous proposons l'attitude suivante :

- Exploration transphénoïdale de l'hypophyse avec microscope per-opératoire. On aura ainsi la chance dans quelques cas de trouver un adénome encapsulé et de le ressequer.

Compte tenu des risques faibles encourus lors de cette chirurgie, il nous semble possible de recommander cette exploration comme premier temps.

- La sécretion de hGH doit être contrôlée après exerèse de l'adénome.

Notre observation montre bien qu'il est illusoire de faire ce contrôle dans les suites post-opératoires immédiates car il existe une inhibition de la libération de hGH. Seule, persiste une secrétion basale faible et non stimulable.

Nous pensons que ce contrôle doit être fait dans un délai de six mois. La persistance d'une secrétion résiduelle est l'indication à une radiothérapie de complément.

- En l'absence d'adénome visible, le chirurgien a le choix entre l'hypophysectomie totale et l'abstention.

A notre avis, ce choix devra être fait de manière prévisionnelle avant l'intervention :

- Un sujet jeune, pouvant et désirant procréer, une hypersecrétion de hGH peu importante, plaide en faveur de la conservation anatomique de l'hypophyse et d'une simple radiothérapie.

- Un sujet âgé, une secrétion importante de hGH, une détérioration rapide de la glycorégulation ou de la condition cardiovasculaire autorisent l'hypophysectomie.

- Si l'hypophyse a été gardée, on l'adressera à la radiothérapie avec particules lourdes dont les résultats semblent satisfaisants à la fois sur l'hypersecrétion de hGH et le maintien de la secrétion des autres stimulis hypophysaires.

- Si l'hypophyse a été enlevée, la secrétion résiduelle de hGH ser a appréciée comme précédemment après un délai de six mois, pour

poser ou non l'indication d'une radiothérapie de complément.

C O N C L U S I O N.

Nous avons observé une acromégalie confirmée cliniquement, radiologiquement et biologiquement chez une femme de 58 ans sans antécédents. L'existence d'un diabète et d'un index cardiaque double de la normale lors du cathétérisme ont conduit à l'intervention; celle-ci a montré qu'il s'agissait d'un adénome hypophysaire encapsulé sans expansion supra-sellaire ; il a pu être réalisé une exérèse sélective de cet adénome. Les tests faits avant et après l'intervention ont été :

- Des épreuves de stimulation de hGH sous arginine et L-dopa.
- Des épreuves de stimulation de hGH sous lysine vasopressine, mètopyrone et synacthène, mais qui ne peuvent servir à la comparaison, certaines ayant été faites en pré-opératoire et non répétées en post-opératoire.
- Une étude des autres fonctions hypophysaires.

Ces tests ont montré :

- Le maintient des fonctions hypophysaires, hGH mis à part, aussi bien en pré-opératoire qu'en post-opératoire immédiat et 2 ans ½ après.
- En post-opératoire immédiat, seule persiste une sécrétion basale et faible, non stimulable.
- 2 ans ½ après l'intervention l'aspect de la courbe de hGH obtenu après stimulation par arginine puis L-dopa est un aspect de courbe " paradoxale " (la stimulation entrainant une chute des taux de hGH).

Il existe bien une difference entre les taux de base avant et 2 ans ½ après l'intervention, mais les taux de base obtenus 2 ans ½ après sont encore supérieurs à la normale, ce qui fait conclure que l'intervention a laissé en place une certaine quantité de tissu hypophysaire fonctionnel, l'hypersécretion résiduelle de hGH répondant de façon paradoxale

aux divers stimuli.

Ceci est en accord avec J.HARDY qui observe les mêmes aspects de courbe paradoxale en post-opératoire en cas d'adénome enclos dans 7 cas sur 8 malades, mais aussi en cas d'adénomes envahissants dans 4 cas sur 5 malades.

- Toute différente est l'observation de BACHELOT qui un an ½ après l'intervention retrouve aux épreuves de stimulation (arginine et hypoglycémie insulinique) des taux de hGH plasmatiques strictement normaux, le taux basal étant à 0,5 ng/ml : on peut considérer que la totalité du tissu tumoral a été enlevé.

- Notre observation pourrait illustrer du point de vue physiopathologique un comportement d'acromégalie hypothalamique, car il existe outre une réponse normale à l'arginine, des oscillations spontanées lors de l'établissement des contrôles pré-opératoires :

à t = - I5 minutes)
) avant l'administration de L-dopa.
et à t = 0)

Or l'intervention montra un adénome.

On voit donc la difficulté qu'il y a à se baser sur la sécrétion de hGH pour éliminer l'existence d'un processus tumoral.

A propos de cette observation et des cas analogues de la littérature une revue des traitements proposés dans l'acromégalie a été faite.

Il apparait que si la décision est simple devant un adénome comprimant les voies visuelles, il n'en est pas de même en l'absence de cette complication.

Nous suggérons un schéma d'indications qui se rapproche de celui de HARDY.

B I B L I O G R A P H I E

ALFORD F.P. BAKER H.W.G. BURGER H.G. CAMERON D.P. KEOGH E.J.
The secretion rate of human growth hormone. II. Acromegaly, effect of chlorpromazine treatment
Journ.Clin.Endocrin.Metabol.1974 38 p.309-312

ATKINSON R.L. BECKER D.P. EARL J.M.
Successful treatment of acromegaly by transsphenoidal microsurgery
Clin.Research 1973 2L p.249

BACHELOT I. MULLER J.M. DE ROUGEMONT J. TOURNIAIRE J.
Guérison d'un acromégale par exérèse d'une tumeur hypophysaire. Normalisation de la sécrétion de l'hormone de croissance
Nouv.Presse Méd. 8déc 1973 2 p.2945-2948

BECK P. SCHALCH D.S. PARKER M.L. KIPNIS D.M. DAUGHADAY W.H.
correlation studies of growth hormone and insulin plasma concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly
Journ.Lab.Clin.Med.1965 66 p.366

BESSER G.M. MORTIMER C.H. CARR D. SCHALLY A.V. COY D.H. et coll
Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly
Brit.Med.Journ. 2 mars 1974 p.352-355

BODEN G. SOELDNER J.S. STEINKE J. THORN G.W.
Serum human growth hormone response to i.v.glucose : diagnosis of acromegaly in females and males
Metabolism 1968 17 p.1

BRAZEAU P. RIVIER J. VALE W. GUILLEMIN R.
Inhibition of growth hormone secretion in the Rat by synthetic
Science 1973 179 p.77
Endocrinology 1974 94 p.184-187
Somatostatin, newcomer from the hypothalamus
New Engl.Journ.Med.1974 290 p.963

BRICAIRE H. CHICHE P. ACAR I. BALEDENT Ph.
Manifestations cardiovasculaires de l'acromégalie
Presse Méd. 1962 70 p.521-523

BRICAIRE H. STRAUCH G.
L'acromégalie est une maladie toujours évolutive.Est-elle une maladie grave ?
Presse Méd. 1970 78 p. 159-160

BUGE A.
Le traitement de l'acromégalie
Revue du praticien 1963 13 p.3385-3389

CARLSON H.E. GIURN J.C. GORDEN P.
Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly
Journ.Clin.Endocrin.Metab.1972 34 p.1102-1105

CRYER P.E. DAUGHADAY W.H.
Regulation of growth hormone secretion in acromegaly
Journ.Clin.Endocrin.Metab.1969 29 p.386-393

DAUGHADAY W.H.
Growth hormone assay in acromegaly, gigantism, dwarfism and hypopituitarism
Postgrad.Med.1969 46 p.84-91

DELLER J.J. DI RAIMONDO V.C. GRODSKY G.M. FORSHAM P.H.
Acromegaly. The effect of various steroid hormones on insulin induced growth hormone reponse
Californ.Med.1966 104 p.1-10

DEROT M. ROSSELIN G. ASSAN R. FREYCHET P. TCHOBROUTSKY G.
Taux plasmatique de l'hormone de croissance et de l'insuline chez des acromégales
Ann.Endocrinol.1966 27 p.776-781

EARLL J.M. SPARKES L.L. FORSHAM P.H.
Glucose suppression of serum G.H. in the diagnosis of acromegaly
Journ.Am.Med.Assoc.1967 201 p.628-630

EDDY R.L. JONES A.L. CHAKMAKZIAN Z.H.
Effect of L-Dopa on human hypophyseal trophic hormone release
Journ.Clin.Endocr.Metab.1971 33 p. 709-712

EDDY R.L. GILLILAND P.E. IBARRA jr J.D. MAC MURRY jr J.F.
Human growth hormone release.Comparison of provocative test procedures
Am.Journ.Med.fév.1974 56 p.179-185

FRANCHIMONT P.
Taux de la somatotrophine sérique dans 50 cas d'acromégalie
Presse Méd. 1968 76 p.1475-1479

GLICK S.M. ROTH I.
The regulation of growth hormone secretion
Recent Progr.Hormone Research 1965 21 p.241
Hypoglycemic threshold for human growth hormone release
Journ.Clin.Endocrin.Metab. 1970 30 p.619

GROSS J.N. GLYNE A. GROSSART K.W.M. JENNETT B. KELLET R.J.
LAZARUS J.H. THOMSON J.A. WALSTER M.H.C.
Treatment of acromegaly by cryosurgery
Lancet 1972 I p. 215-218

GUIOT G. DEROME P.
Les indications de la voie d'abord transpénoïdale en neurochirurgie
Ann.Med.Int.1972 123 p.703-712

HARDY J.
Acromégalie-gigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transphénoïdale de l'adénome hypophysaire
Rapport XXIII ème Congr.Annuel Soc.Neurochir.Langue Fr.
Tunis 2-9 juin 1973 in Neurochir.1973 19 suppl.2

HARTOG M. GAAFAR M.A. MEISSER B. RUSSEL-FRASER
Immunoassay of serum growth hormone in acromegalic patients
Brit.Med.Journ.1964 2p.1229 et Lancet 1964 II p.376

JACKSON I. ORMSTON B.J.
Lack of beneficial response of serum GH in acromegalic patients treated with medroxyprogesterone acetate (MPA)
Journ.Clini.Endocrin.Metab.1972 35 p.413-415

LAWRENCE A.M. GOLDFINE I.D. KIRSTENS L.
Growth hormone dynamics in acromegaly
Journ.Clin.Endocri.1970 31 p. 239-243

LAWRENCE A.M. PINSKY S.M. GOLDFINE I.D.
Conventional radiation thirapy in acromegaly
Arch Intern.Med.1971 128 p. 369-377

LAZARUS L. BLEASER K.F. CONNELLEY T.J. YOUNG J.D.
Serum growth hormone in acromegaly; Effect of cryogenic pituitary destruction
Lancet 1966 II p.90-91

LEVIN S.R. HOFELDT F.D. SCHNEIDER V. BECKER N. KARAM J.H.
Cryohypophysectomy for acromegaly. Factors associated with altered endocrine function and carbohydrate metabolism
Am.Journ.Med.oct 1974 57 p.526-535

LIN T. TUCCI J.R.
Provocative tests of growth-hormone release. Acomparison of results with seven stimuli
Ann.Int.Med. avril 1974 80 p.464-469

LINQUETTE M. LAINE E. FOSSATI P.
Indications thérapeutiques dans l'acromégalie
Cahiers Coll.Méd.1968 9 p.1037-1045

MAROON J.C. ROBINSON A.G. KENNERDELL J.S.
Treatment of acromegaly
Lancet 25 janv 1975 I p.226

MAUTALEN C.A. MELLINGER R.C. SMITH R.W.
Lipolytic effect of growth hormone in acromegaly
Journ.Clin.Endocrin.1968 28 p.1031-1036

NAKAGAWA K. MORIVESSY MASHMIROK
Effect of dexamethasone on plasma growth hormone levels in acromegaly
Journ.Clin.Endocr.1970 31 p.502-506

PEPINE C.J. ALOIA J.
Heart muscle disease in acromegaly
Am.Journ.Med.1970 48 p.530-535

POLDOLSKY S. SIVAPRASAD R.
Assessment of growth hormone reserve : comparison of intravenous arginine and subcutaneous glucagon stimulation tests
Journ.Clin.Endocr.Metab.1972 35 p.580-584

RAND R.W.
Cryosurgery of the pituitary in acromegaly. Reduced growth hormone levels following hypophysectomy in 13 cases
Ann.Surg.1966 164 p.587-592

ROTH J. GLICK S.M. HOLLANDER C.S.
Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion
Ann.Int.Med.1967 66 p.760-788

STRAUCH G.
Problèmes actuels de l'acromégalie
Concours Méd.1969 91 p.7637-7644

STRAUCH G.
Dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance plasmatique humaine
Thèse de Paris 1968
L'apport des dosages de l'hormone somatotrope dans la thérapeutique et la surveillance d'une acromégalie
Vie Médicale mars 1970 12 p.1811-1813

TOURNIAIRE A. BLUM I. TARTULIER M. DAYRIEUX F. MADIGNIER M.
Syndrome hyperkinétique cardique. Etude critique
Arch.Mal.Coeur 1970 63 p.539-542

WRIGHT A.D. HILL. D.M. LOWY C. FRASER T.R.
Mortality in cardiomegaly
Quart.Journ.Med.1970 39 p.1-5

ooo Assessment and management of acromegaly
Brit.Med.Journ.7 déc 1974 p.549-550

Table des Matières

		pages
I.	Introduction.....	1
II.	Observation.....	3
III.	Discussion.....	26
IV.	Physiopathologie.....	44
V.	Conclusion.....	53
	Bibliographie.....	55